

Modulação dos hormônios ovarianos sobre a expressão dos receptores de progesterona e padrão de acetilação em células de leiomiomas uterinos



Ana Paula de Bortoli Silveira ¹, Edison Capp ^{1,2}

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ² Hospital de Clínicas de Porto Alegre

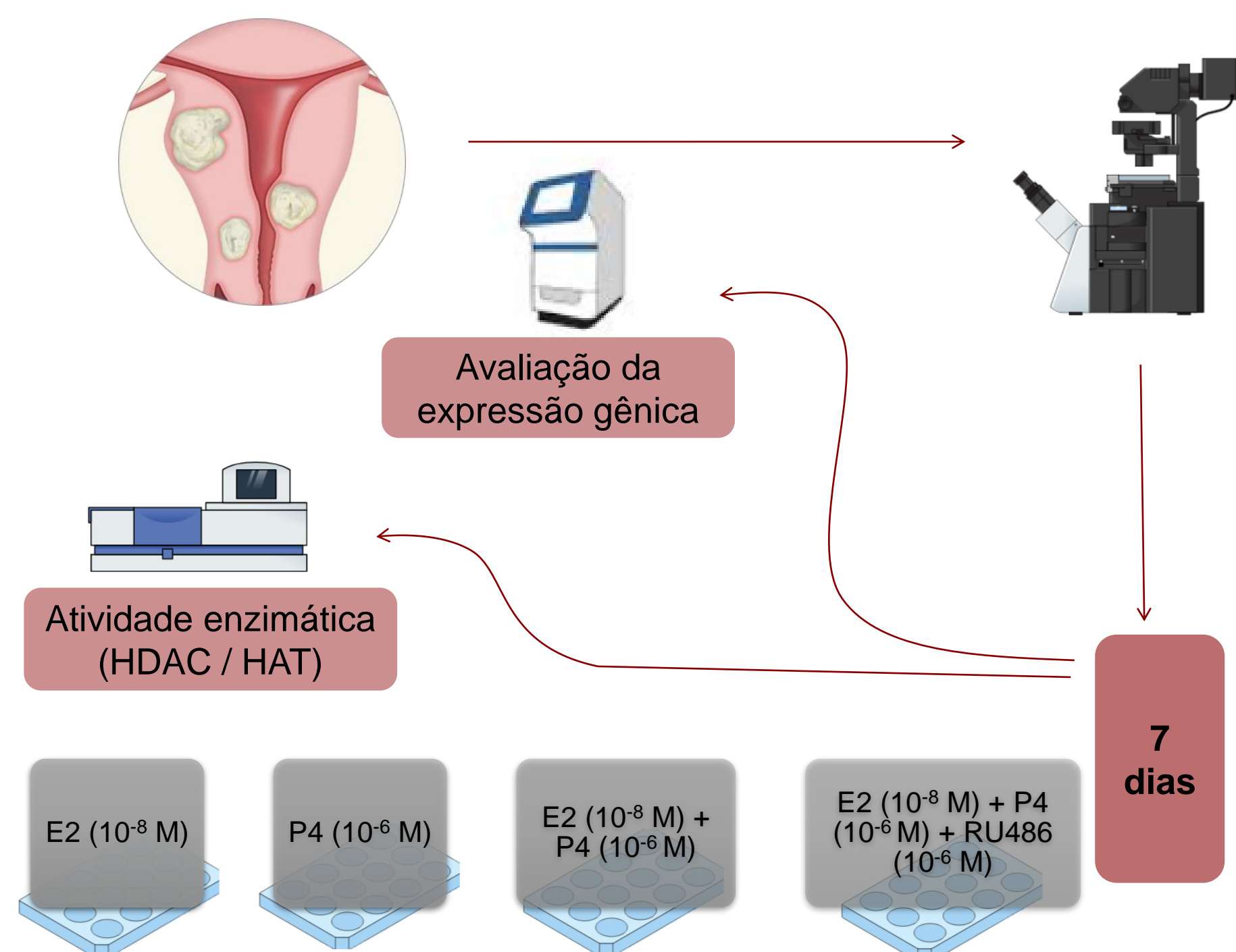
INTRODUÇÃO

Leiomiomas uterinos são tumores que se desenvolvem no miométrio e acometem cerca de 30% das mulheres em idade reprodutiva. Têm como principais sintomas: dor pélvica, sangramento excessivo, compressão da bexiga e, em casos mais graves, aborto espontâneo. Atualmente, o estrogênio (E2) é considerado o principal fator de crescimento destes tumores, porém estudos comprovam a participação da progesterona (P4) no crescimento dos mesmos. Além disso, modificações epigenéticas podem influenciar no aparecimento de tumores, como a acetilação de histonas, através da ação de duas enzimas: a histona acetiltransferase (HAT) e a histona desacetilase (HDAC). Atualmente, não existem terapias medicamentosas efetivas para o tratamento de leiomiomas uterinos mas o fármaco RU486, um modulador seletivo dos receptores de progesterona, parece ser uma forma promissora de induzir a regressão destes tumores.

OBJETIVOS

Avaliar a expressão dos receptores de progesterona total (PRT) e B (PRB), atividade HDAC/HAT e o efeito da RU486 em cultura primária de leiomioma uterino e miométrio em resposta ao tratamento com E2 e P4.

METODOLOGIA



A análise estatística foi realizada utilizando GEE (SPSS 18.0), média ± desvio padrão, $P < 0.05$.

RESULTADOS

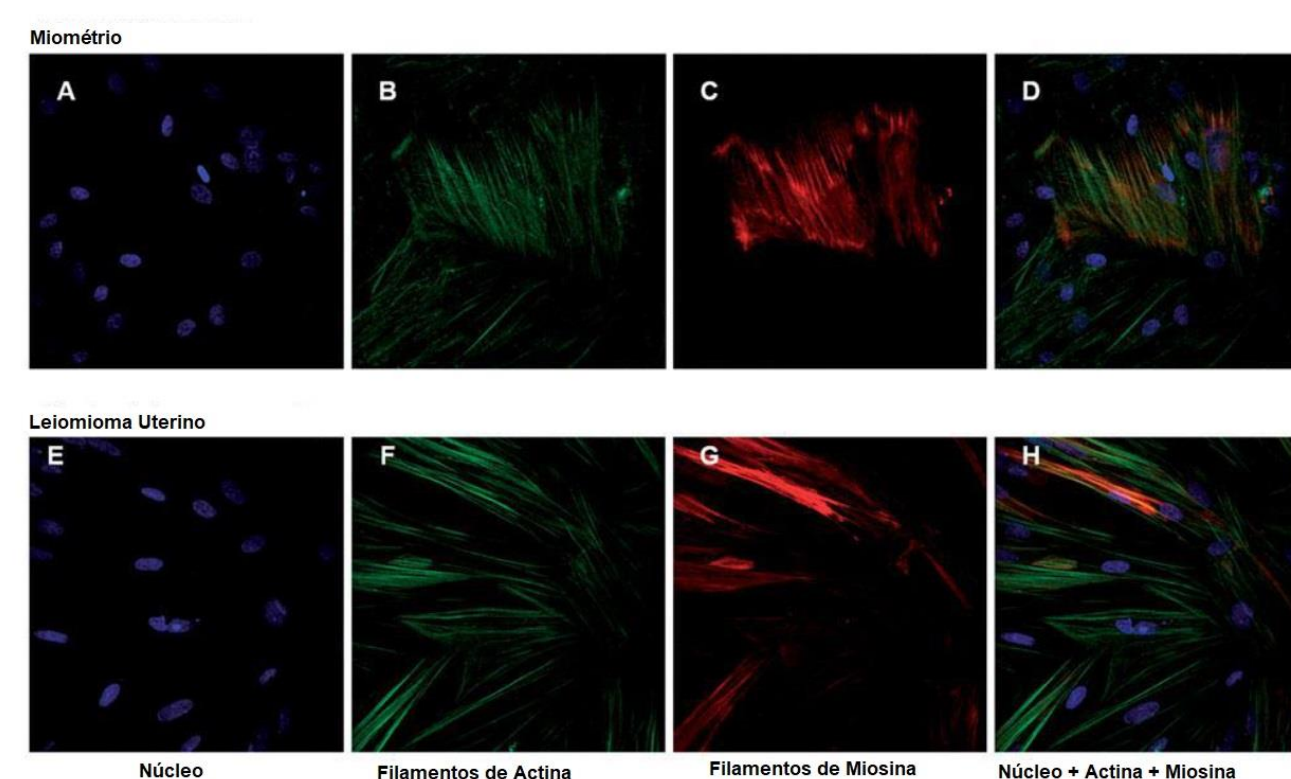


Figura 1. Imunofluorescência confocal das amostras de miométrio e leiomiomas uterinos.

As células de leiomioma uterino demonstraram um aumento na expressão gênica de PRT quando tratadas com E2 e um aumento de PRB quando tratadas com E2 e P4 ($P = 0,001$).

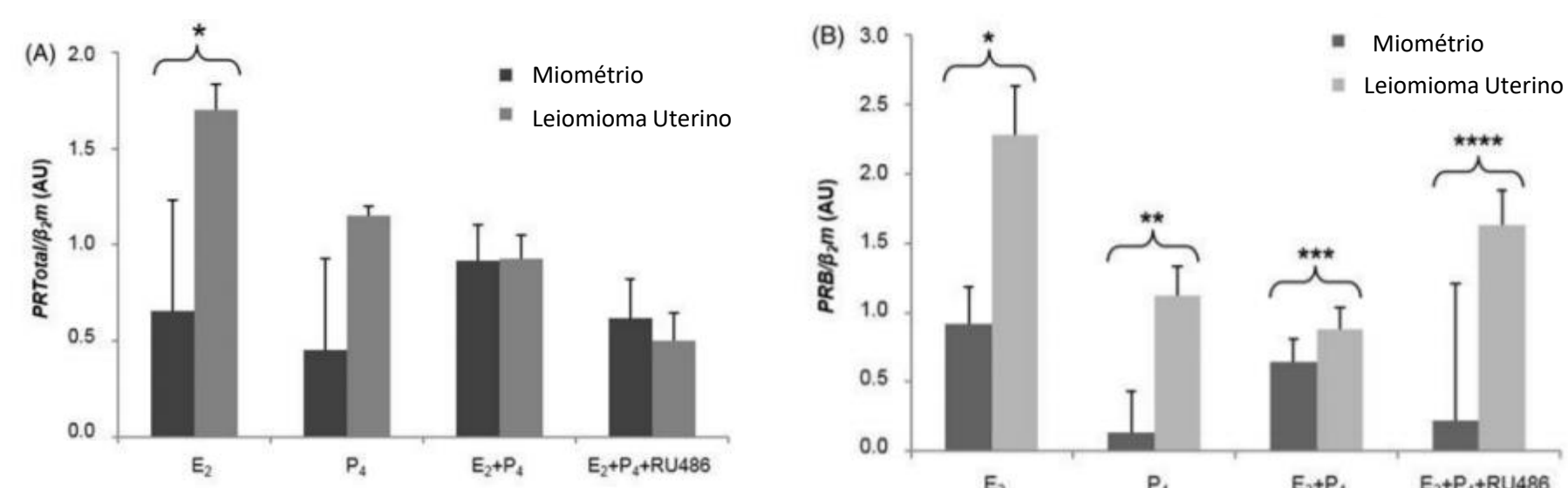


Figura 2. Expressão gênica dos PR's em leiomiomas uterinos e miométrio. A. Expressão gênica de PRT em leiomioma uterino é maior quando tratado com E2 ($P = 0,028$). B. Expressão gênica de PRB é maior nos leiomiomas uterinos em todos os tratamentos quando comparado ao miométrio ($P = 0,001$). A RU486 na dose utilizada não foi capaz de reduzir essa expressão.

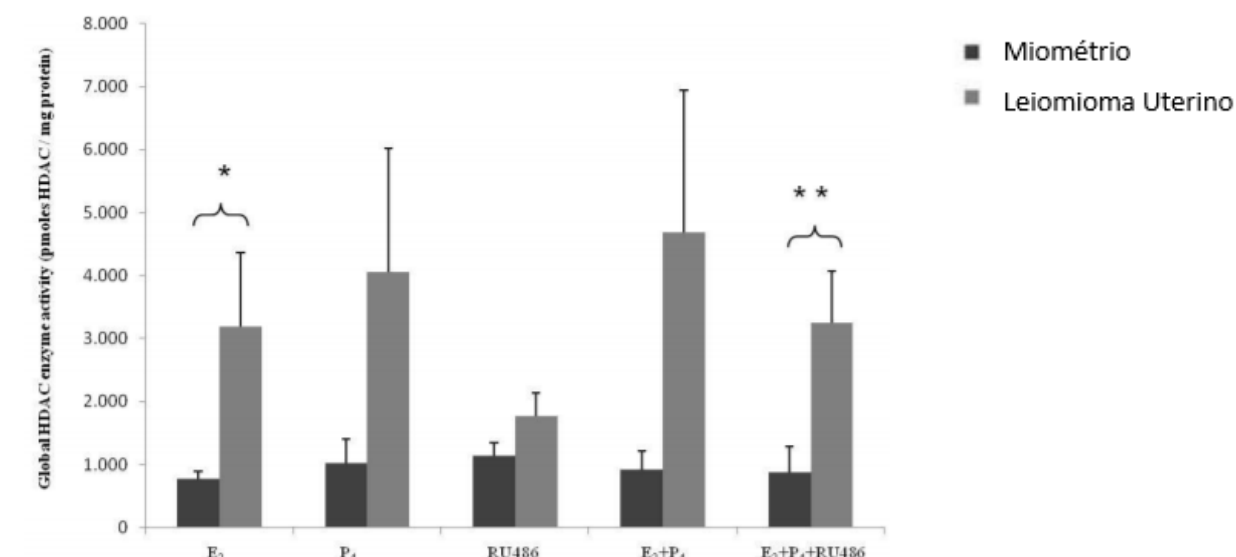


Figura 3. Atividade de HDAC em células de leiomioma uterino e miométrio. A atividade da HDAC é maior no leiomioma uterino quando comparado ao miométrio nos tratamentos E2 ($P = 0,034$) e E2 + P4 + RU 486 ($P = 0,001$).

CONCLUSÃO

O estudo demonstra o papel modulador de E2 e P4 na expressão dos receptores de progesterona. A RU486 na dose utilizada não foi capaz de modular a expressão destes receptores. A alta atividade da HDAC encontrada em leiomiomas uterinos sugere uma repressão transcricional de genes importantes no desenvolvimento do miométrio.