

# Avaliação dos níveis de fosforilação das ERKs 1 e 2 como factor de prognóstico de neoplasia da bexiga

Pinto R.<sup>1</sup>, Silva J.<sup>1</sup>, Carvalho J.<sup>1</sup>, Cruz C.D.<sup>2</sup>, Cruz F.<sup>1,2</sup>

1 Serviço de Urologia, Hosp. de S.João, Porto, Portugal

2 Inst. de Histol. e Emb., Fac. de Medicina e IBMC, Univ. do Porto, Portugal

**Introdução:** Os factores de prognóstico mais usados nos Carcinomas de Células de Transição (CCT) da bexiga são o estadio tumoral na altura do diagnóstico e suas características histológicas. Estes critérios são insuficientes na avaliação da história natural de uma neoplasia vesical, tornando-se necessário encontrar novos factores de prognóstico na Carcinogénese urotelial.

De entre as várias cínases activadas por mitogénios, é já sabido que as cínases reguladas por sinais extracelulares 1 e 2 (ERKs) estão associadas a receptores membranares envolvidos na auto-suficiência tumoral. Participam na carcinogénese de neoplasias hematológicas, do ovário, esófago, mama e cólon. A importância das ERKs nos CCTB é ainda pouco conhecida. O objectivo deste estudo foi avaliar o grau de activação das ERKs em diversos graus e estadios de neoplasias uroteliais.

**Material e Métodos:** Foram recolhidas amostras de tecido vesical de doentes submetidos a cistectomia radical ou RTU por CCT G3 (n=10) e urotélio colhido durante prostatectomia transvesical (n=5), estas últimas usadas como controlos.

A presença de ERKs activas (fosfoERKs) foi avaliada por imunocitoquímica. Para tal, as amostras foram imunoreagidas com um anticorpo que reconhece especificamente as fosfoERKs. A imunorreacção positiva foi visualizada utilizando o método do ABC-peroxidase. O

cromogénio usado foi a DAB. Por fim, as lâminas foram observadas ao microscópio óptico e a activação de ERKs nas diferentes camadas de tecido vesical avaliada qualitativamente, correlacionando-se a intensidade da imunorreacção com o estadio tumoral.

**Resultados:** No urotélio usado como controlo não se observou activação das ERKs. A única estrutura positiva nestes tecidos era o endotélio vascular. Na bexiga dos doentes com CCT G3, observou-se uma sobreactivação das ERKs no tecido tumoral com uma atenuação da activação no sentido da profundidade. No urotélio macroscopicamente normal de doentes com TCC G3 também ocorria uma forte activação das ERKs. Pelo contrário, o endotélio apresentava-se negativo para a cascata.

**Conclusões:** Uma vez que em células tumorais se observou activação das ERKs, é possível que estas contribuam para a carcinogénese urotelial. Além disso, a observação da activação de ERKs em células muito superficiais do epitélio de transição poderá indicar uma relação entre esta via e a carcinogénese urotelial.

Os dados obtidos indicam também que os níveis de activação desta via de sinalização poderão ser usados como marcador de autonomia proliferativa e indiferenciação tumoral, dado que se observou activação das ERKs em células com aspecto não patológico situadas em zonas próximas de lesões neoplásicas.