

MICROVESÍCULAS E HEMORREOLOGIA

A existência de microvesículas e de exossomas (microvesículas derivadas dos endossomas) libertados pelas células tumorais é conhecida desde 1970. No entanto, a sua utilização iniciou-se recentemente no diagnóstico não invasivo precoce de alguns tipos de cancro. Marcadores tumorais, tais como as mucinas, podem ser detectados nas microvesículas existentes na urina de portadores de adenocarcinomas. Amostras de sangue de doentes com cancro do ovário revelam mutações no mRNA existente nas microvesículas e nos miRNA específicos contidos nos exossomas associados a esse tipo de cancro.

Para além da proveniência das células tumorais, as microvesículas são também originárias dos componentes corpusculares do sangue e das células endoteliais com funções diversificadas; nomeadamente, participam na comunicação intercelular, na modulação da apoptose e da resposta imune, bem como nos processos da coagulação e angiogénese.

Para além destas interferências nas funções fisiológicas, as microvesículas originam, indirectamente, problemas graves nos doentes que recebem transfusões de sangue armazenado. Um estudo sobre a eficácia das transfusões de sangue armazenado evidenciou que o risco de mortalidade ultrapassa o benefício da transfusão.

A capacidade da hemoglobina libertar oxigénio está diminuída nos

eritrócitos do sangue armazenado, o que contribui para a hipoxia tecidual, podendo em alguns casos estar associada à falência multi-órgãos. Durante o armazenamento ocorre a libertação de microvesículas dos eritrócitos, nos quais resultam alterações bioquímicas e hemorreológicas lesivas para a deformabilidade eritrocitária e que, em consequência, afectam a normal oxigenação e a libertação de adenosina trifosfato (ATP).

Em condições normais, o efluxo do ATP pelos eritrócitos induz na célula endotelial a libertação de monóxido de azoto (NO), que é um factor indutor da vasodilatação. No sangue armazenado a forma dos discócitos passa a esferoequinócitos e, após uma transfusão, temos decréscimos da oxigenação tecidual, da vasodilatação e da deformabilidade, a qual contribuirá para o aumento da viscosidade sanguínea e, por consequência, para a diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo que favorecerá a manutenção da hipoxia.

Anteriormente à descrição da influência da libertação de microvesículas pelos eritrócitos como causadora das lesões de oxigenação tecidual, já se tinha evidenciado em experimentação animal “in vivo” a formação de microvesículas originárias dos eritrócitos. Durante os 120 dias de meia-vida, o eritrócito vai perdendo microvesículas, o que origina a redução do seu volume. As microvesículas eritrocitárias podem

ser valiosas na transferência de proteínas com âncora glicolípídica (glicosilfosfatidilinositol, GPI) para os eritrócitos de portadores de hemoglobinúria paroxística nocturna (HPN), como demonstrado “in vivo”. Na drepanocitose, na alfa-talassemia e na HPN há maior concentração de microvesículas circulantes derivadas dos eritrócitos, relativamente ao estado fisiológico.

No ano passado foi descrito que as microvesículas provenientes dos eritrócitos contêm Factor XI, implicado na iniciação e propagação da acção da trombina. Noutro estudo do mesmo ano foi demonstrado que à superfície das microvesículas contendo fosfatidilserina se pode ligar a Proteína S, que é o cofactor da Proteína C activada; estas duas proteínas, em conjunto, contrariam a acção procoagulante da trombina

Um método simples para separação e caracterização biomolecular de microvesículas provenientes dos eritrócitos foi descrito por nós, com enfoque na utilização do ensino aprendizagem de estudantes de medicina. Noutro estudo, demonstrámos que sondas fluorescentes utilizadas na quantificação do grau de fluidez das membranas eritrocitárias têm a propriedade de induzirem a formação de microvesículas de composição diferente.

No entanto, é necessário o desenvolvimento de métodos que permitam isolar subpopulações de microvesícu-

las de modo homogéneo, para quantificar e analisar “in vivo” as interacções entre os componentes do sangue e a parede do vasos, isto é, inter-relacionar em tempo real os parâmetros hemodinâmicos, a viscosidade sanguínea e as velocidades de cisalhamento. Para melhor compreensão, há a crescer a necessidade de estudos de simulação, de sinalização química e mecânica, e da proteómica.

Há a salientar que a relevância do tema originou, em 2012, a criação da “International Society for Extracellular Vesicles” com o respectivo órgão difusor, o “Journal of Extracellular Vesicles”, e a realização do congresso anual em Boston em 2013.

Desejo a todos Boas Festas e Optimismo para o Novo Ano.

Carlota Saldanha
Presidente da SPHM

REFERÊNCIAS

- Câncer Três 1978; 38: 2581-2591
- Nat Cell Biol 2008; 10:1470-1476
- Gynecol Oncol 2008; 110:13-21
- Crit Care Med 2008; 36: 1290-1296
- Crit Care Med 2005; 33: 1191-1198
- Transf Med Rev 1988; 2: 40-47
- J Physiol 2012; 590: 5001-5013
- PLoS ONE 9(8):e 104200.doi10.1371/journal.pone.0104200
- J Surgical Res 2002; 102:6-12
- Anat Anz 1985; 158: 117-123
- Blood 2004; 104: 3782-3788
- Artheroscler Thromb Vasc Biol 2014; 34: 313-320
- Biochem Mol Biol Educ 2004; 32:250-253
- J Memb Biol 2002; 190:75-82
- J Prot Res 2008; 7: 2088-2096