## Desregulação do Ciclo celular e sua relação com as Doenças Cardiovasculares

O nosso trabalho tem por objetivo principal explicar a relação entre a desregulação do ciclo celular e a influência da mesma na presença de doenças cardiovasculares.
O ciclo celular é um conjunto de eventos que decorrem durante a vida de uma célula, e que se caracteriza por duas principais fases – a interfase e a fase mitótica. A interfase é a mais longa e compreende o desempenho das funções celulares intrínsecas a cada tipo de célula. Esta fase engloba três períodos distintos: G1, fase S e G2, sendo de salientar que no primeiro é quando a célula desempenha o seu papel orgânico, no segundo ocorre a duplicação semiconservativa do conteúdo genético e em G2 a célula prepara-se para a fase mitótica. Esta, por sua vez, também se pode dividir em 4 etapas, Profase, Metafase, Anafase e Telofase, sendo a divisão celular completada através da citocinese.

Assim, o ciclo celular tem de ser regulado, para que este apenas avance na altura certa, sem que o faça de forma desregulada e incorreta. Para isso, na maioria das células eucarióticas, os sistemas de controlo ativam a progressão do ciclo em três pontos. O primeiro é entre o período G1 e a fase S, de forma a assegurar que a célula possui o tamanho, os nutrientes e os fatores de crescimento necessários aos restantes processos. Para além disso, este ponto de controlo assegura também que o ADN não se encontra danificado e pode ser replicado. O segundo ponto de controlo acontece precisamente antes da célula entrar em fase mitótica (entre G2 e M), e é aqui que a célula garante que a sua informação genética foi corretamente duplicada e que pode passar à fase seguinte. Por fim, existe ainda um último *checkpoint* que reconhece se os cromossomas se ligaram corretamente ao fuso acromático, permitindo assim a sua correta ascenção polar.

Esta regulação é feita com recurso a elementos como as cinases dependentes de ciclina (CDK’s), inibidores das CDK’s (CDI’s) e proteínas do retinoblastoma.

As CDK’s são o principal componente dos processos de regulação, e pertencem à família das cinases dependentes de ciclina. A ciclina (per si) não tem atividade enzimática, mas ao ligar-se às CDK’s permite a sua ativação. Os complexos ciclina-CDK reconhecem múltiplos substratos, o que lhes permite induzir diversos eventos simultaneamente em cada fase do ciclo celular.

Por sua vez as CKIs (*CDK inhibitor proteins*) também regulam as cinases dependentes de ciclina, inibindo a sua atividade, pois ao ligarem-se a estas ocorre um rearranjo da estrutura tridimensional, impedindo a ligação ao seu substrato. As CKIs atuam maioritariamente na regulação da passagem da fase G1 para a fase S.

A proteína Rb (*Retinoblastoma protein*) também apresenta um papel chave no que toca a regulação do ciclo celular, tendo como principal alvo as CDKs que atuam na fase G1. A fosforilação da Rb pelas ciclinas cdk4/6 e E-cdk2, faz com que o complexo E2F quebre a sua ligação com esta proteína, permitindo a ligação deste a outro complexo denominado DP. Este composto final é o responsável pela ativação de genes que são determinantes para o avanço da fase S.

O AVC (Acidente Vascular Cerebral) baseia-se na rutura dos vasos sanguíneos, afetando partes da região cerebral, já que os neurónios ficam privados de oxigénio e glucose por algum tempo.

Através de teste *in vitro*, foi possível averiguar se a maquinaria reguladora do ciclo celular tem algum tipo de papel nas consequências que advêm desta doença. Assim, concluímos que depois da ocorrência dum AVC, há perda de CKIs, como a p27, há o aumento de ciclinas, como a ciclina D1, ativadora da CDK2, há o aumento de Rb fosforilada, e há o aumento de transcrição de mRNA que codifica o complexo E2F, ou seja, há de novo a ativação do ciclo celular nas células cerebrais afetadas, pois, como sabemos, são células que se encontram na fase G0, isto é, não apresentam este processo ativo em situações normais. Porém, estes factos apenas demonstram que estas podem ser consequências de um AVC, não apontando responsabilidade pelos danos cerebrais que ocorrem. Desta forma, e para averiguar esta hipótese, observámos experiências que inativavam este ciclo, utilizando para tal inativadores de CDKs, manipulação genética (evitando a produção de CDKs ou as suas ciclinas) ou inativando do complexo E2F. Conclui-se através destes procedimentos, que os neurónios, nesta situação, tinham menos probabilidade de morrer devido a hipoxia (AVC).

A aterosclerose é uma doença cardiovascular que poderá ter origem em problemas do ciclo celular. As placas ateroscleróticas desenvolvem-se devido à acumulação e sobreprodução de células da musculatura vascular lisa (VSMC), bem como à aglomeração de células inflamatórias e macrófagos.
A divisão das VSMC é induzida pela produção do fator AIF-1, visto que este encurta o período G1 e antecipa a fase S. Este fator não existe nas artérias normais. Assim, as VSMC’s que sejam estimuladas a produzir este fator terão maior tendência para se dividirem, o que poderá ser importante caso se verifique em resposta a um processo inflamatório. Contudo, alterações do ciclo celular, nomeadamente ao nível das CDK’s e proteínas que ligam cálcio poderão ter efeitos semelhantes, provocando obstrução severa de artérias (aterosclerose) provocando dessa forma restenose.

Deste modo, concluímos que a regulação do ciclo celular é importantíssima para os diversos processos celulares, uma vez que uma falha desta regulação poderá resultar em problemas aos mais diversos níveis, tanto por acumulação excessiva de células como por falhas na reposição de células danificadas.

Ana Rita Lobo

Diogo Matos

Inês Matos

Turma prática 7