

Efeitos antitumorais da associação de terapias anti-inflamatória e antiangiogênica sobre a progressão do câncer em camundongos transgênicos para o adenocarcinoma de próstata (TRAMP)

Pedro A. M. Mateus*, Larissa A. Kido, Rafael Sauce, Valéria H. A. Cagnon, Fabio Montico

Resumo

A inflamação crônica tem sido relacionada à etiologia do câncer e drogas anti-inflamatórias, como o celecoxibe, têm sido testadas clinicamente como agentes quimioterápicos. A angiogênese também está estimulada no câncer, levando à formação de novos vasos sanguíneos para suprir as demandas metabólicas do tumor. Agentes antiangiogênicos, como o nintedanibe representam alternativas terapêuticas para retardar o avanço de tumores, inclusive na próstata. O objetivo foi avaliar a progressão do câncer, a distribuição do receptor androgênico (AR) e a densidade de microvasos positivos para o marcador CD31 na próstata ventral de camundongos TRAMP frente às terapias anti-inflamatória e/ou antiangiogênica. Camundongos TRAMP machos (12 semanas de idade) foram divididos nos grupos experimentais (n=6): A) Controle (TRCON): recebeu os veículos utilizados para diluição das drogas; B) Celecoxibe (TRCEL): tratado com celecoxibe (15 mg/kg), duas vezes ao dia; C) Nintedanibe (TRNTB): recebeu doses diárias de nintedanibe (10 mg/kg); e D) Nintedanibe + Celecoxibe (TRNTCEL): tratado com a combinação das drogas. Após 6 semanas de tratamento por via oral, amostras da próstata ventral foram coletadas para análise morfológica e imunohistoquímica. Os resultados demonstraram que o nintedanibe reduziu significativamente a incidência de focos de adenocarcinoma bem diferenciado (CP) em relação ao grupo controle, quando administrado isoladamente ou em associação com o celecoxibe. A terapia combinada também resultou em decréscimo significativo de lesões do tipo neoplasia intraepitelial de alto grau (HGNIP). Tais efeitos observados nos grupos TRNTB e TRNTCEL associaram-se a uma menor distribuição do AR no epitélio prostático, sendo que, neste último grupo, houve também significativa redução na densidade de microvasos. Assim, concluiu-se que o nintedanibe é um agente antitumoral eficaz contra a progressão do câncer de próstata no modelo TRAMP. Além disso, sua associação com o celecoxibe demonstrou os benefícios da combinação de abordagens terapêuticas anti-inflamatórias e antiangiogênicas na interrupção ou atraso da tumorigênese prostática.

Palavras-chave

Celecoxibe, nintedanibe, TRAMP

Introdução

A inflamação crônica e a angiogênese são processos intimamente relacionados com a etiologia do câncer de próstata [1,2]. A ciclooxigenase-2 (COX-2) é uma enzima pró-inflamatória com efeitos tumorigênicos sobre a próstata, de modo que sua inibição pelo celecoxibe tem sido analisada para a prevenção e tratamento do câncer [1,3-5]. O nintedanibe (BIBF 1120), por sua vez, é um triplo inibidor de angioquinases, atuando sobre vias pró-angiogênicas [6]. Em adição, alterações da função do AR têm sido apontadas como um fator crítico para o desenvolvimento e progressão do câncer de próstata [7-9]. O objetivo deste estudo foi avaliar a progressão do câncer na próstata ventral de camundongos TRAMP frente às terapias com celecoxibe e/ou nintedanibe, correlacionando os achados morfológicos com a distribuição de AR e a densidade de microvasos no tecido prostático.

Resultados e Discussão

O nintedanibe reduziu significativamente a incidência de lesões mais avançadas, como o adenocarcinoma bem diferenciado (CP) e simultaneamente levou ao aumento da frequência de focos de neoplasia intraepitelial de baixo grau (LGNIP), quando administrado isoladamente ou em combinação com o celecoxibe. A combinação de nintedanibe e celecoxibe resultou ainda em decréscimo significativo das lesões pré-malignas de alto grau (HGNIP) com potencial de evolução para focos de câncer. Os grupos TRNTB e TRNTCEL apresentaram diminuição significativa da distribuição epitelial de AR em relação ao TRCEL. Somente a

associação de nintedanibe e celecoxibe resultou em decréscimo significativo da densidade de microvasos.

Conclusões

O nintedanibe mostrou-se um agente antitumoral eficaz em inibir a progressão do câncer em camundongos TRAMP, provavelmente atuando negativamente sobre a expressão do AR. Além disso, a combinação com o celecoxibe resultou em efeitos antitumorais mais pronunciados, revelando assim o potencial quimioterápico deste anti-inflamatório. Assim, concluiu-se que a combinação das terapias foi mais eficiente que os tratamentos isolados, fato que destaca os benefícios da associação de agentes anti-inflamatórios e antiangiogênicos no combate a lesões malignas e pré-malignas da próstata.

Agradecimentos

À FAPESP e ao SAE/UNICAMP, pelo apoio financeiro.

¹ Elkahwaji, J. E., *Res. Rep. Urol.* **2013**, *5*, 1.

² Van Moorselaar, J. e Voest, E. E., *Mol. Cell. Endocrinol.* **2002**, *197*, 239.

³ De Nunzio, C.; Kramer, G.; Marberger, M.; Montironi, R.; Nelson, W.; Schröder, F.; Sciarra, A. e Tubaro, A. *Eur. Urol.* **2011**, *60*, 106.

⁴ Hamid, A.R.; Umbas, R. e Mochtar, C.A. *Acta Med. Indones.* **2011**, *43*, 59.

⁵ Sobolewski, C.; Cerella, C.; Dicato, M.; Ghibelli, L. e Diederich, M. *Int. J. Cell Biol.* **2010**, DOI: 10.1155/2010/215158.

⁶ Awasthi, N. e Schwarz, R. *OncoTargets and Therapy.* **2015**, *8*, 3691.

⁷ Debes, J. D. e Tindall, D. J. *Cancer Letters.* **2002**, *187*, 1.

⁸ Prins, G. S.; Birch, L. e Greene, G. L. *Endocrinology.* **1991**, *129*, 3187.

⁹ Cunha, G. R.; Hayward, S. W. e Wang, Y. Z. *Differentiation.* **2002**, *70*, 473.