



XXV Congresso de Iniciação Científica da Unicamp

18 a 20 Outubro Campinas | Brasil

25 anos

2017



Celecoxibe e nintedanibe influenciam negativamente a progressão do câncer de próstata através de seus efeitos sobre a proliferação celular, angiogênese e distribuição de receptores de hormônios esteroides e marcadores estromais

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

Resumo

O crescimento inicial dos diferentes tipos de carcinoma, inclusive o adenocarcinoma prostático, é dependente de interações com células do estroma. Além disso, sabe-se que a inflamação, a angiogênese e a expressão de receptores de hormônios esteroides como o AR e o ER α são essenciais para a iniciação e progressão do câncer de próstata. O objetivo deste estudo foi correlacionar a incidência de lesões prostáticas em camundongos TRAMP submetidos às terapias anti-inflamatória e/ou anti-angiogênica com a distribuição de marcadores estromais (α -actina), de receptores de hormônios esteroides (AR e ER α) e com a angiogênese no tecido glandular. Um total de 24 camundongos TRAMP machos (12 semanas de idade), foi dividido nos seguintes grupos: A) Controle (TRCON): recebeu os mesmos veículos utilizados para diluição das drogas; B) Celecoxibe (TRCEL): tratado com doses de 15 mg/kg de celecoxibe, duas vezes ao dia; C) Nintedanibe (TRNTB): recebeu doses diárias de 10 mg/kg de nintedanibe; e D) Nintedanibe + Celecoxibe (TRNTCEL): tratado com a combinação destas drogas. Após 6 semanas de tratamento por via oral, amostras da próstata ventral foram coletadas para análises morfológicas e imunohistoquímicas. Os resultados demonstraram efeito sinérgico das drogas sobre a morfologia glandular no grupo tratado com celecoxibe e nintedanibe, o qual demonstrou ainda significativa redução da densidade de microvasos. Neste grupo houve ainda alteração no perfil de imunolocalização do ER α , com significativo aumento da reatividade estromal deste receptor. Em adição, verificou-se que o tratamento isolado com celecoxibe teve ação preponderante na diminuição da reatividade do α -actina, ao passo que o nintedanibe atuou principalmente na redução da proliferação celular.

Palavras-chave:

Próstata, celecoxibe, nintedanibe.

Introdução

O termo estroma reativo designa as alterações fenotípicas e genotípicas das células estromais em resposta ao carcinoma epitelial (1). Os miofibroblastos presentes neste microambiente expressam α -actina e são importantes fontes de citocinas e fatores angiogênicos para o tumor, desempenhando papel ativo na inflamação e na angiogênese tumoral, bem como conferindo resistência às terapias antiangiogênicas. (2). Agentes como o nintedanibe, que inibe diversas vias pró-angiogênicas; e o celecoxibe, que age especificamente sobre a enzima pró-inflamatória COX-2, representam possíveis medidas terapêuticas para o câncer (3,4). Sendo assim, o objetivo deste estudo foi correlacionar a incidência de lesões prostáticas em camundongos TRAMP submetidos às terapias anti-inflamatória e/ou antiangiogênica com a proliferação celular, a angiogênese e a distribuição de marcadores de estroma reativo e de hormônios esteroides no tecido glandular.

Resultados e Discussão

Os resultados revelaram que a combinação entre os tratamentos com celecoxibe e nintedanibe resultou em decréscimo significativo da incidência de lesões pré-malignas de alto grau (HGNIP) e de adenocarcinoma bem diferenciado, além do aumento de focos de neoplasia intraepitelial de baixo grau (LGNIP), indicando atraso na progressão da doença. Tal efeito provavelmente deveu-se à ação do nintedanibe, o qual também foi capaz de reduzir significativamente a incidência de adenocarcinoma bem diferenciado e a proliferação celular epitelial quando administrado isoladamente. O celecoxibe, por sua vez, atuou

principalmente no estroma, levando ao decréscimo da reatividade da α -actina. Quanto à distribuição epitelial do AR, a combinação das drogas e o tratamento isolado com nintedanibe apresentaram diminuição significativa apenas em relação ao tratamento com celecoxibe. A terapia combinada resultou ainda em inversão do padrão de reatividade do ER α em relação aos controles, com diminuição do ER α nuclear em células epiteliais e aumento da imunomarcação deste receptor no compartimento estromal. Por fim, a associação de nintedanibe e celecoxibe também resultou em decréscimo significativo da densidade de microvasos.

Conclusões

A combinação do celecoxibe com o nintedanibe representou uma abordagem terapêutica promissora, haja vista o efeito sinérgico dessas drogas em promover o retardo da progressão do câncer no camundongo TRAMP bem como o decréscimo da angiogênese, um importante fator de progressão tumoral. Os tratamentos isolados, entretanto, demonstraram que estes agentes atuaram de diferentes maneiras na interrupção e/ou atraso da tumorigênese prostática.

Agradecimentos

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

1. Barron, D.A.; Rowley, D.R. *Endocr. Relat. Cancer* 2012, 19(6), R187.
2. Wang, Z.; Dabrosin, C., et al. *Semin. Cancer Biol* 2015, 35 Suppl: S224.
3. De Nunzio, C.; Kramer, G.; et al. *Eur. Urol.* 2011, 60, 106.
4. Awasthi, N.; Schwarz, R. *OncoTargets and Therapy.* 2015, 8, 3691.