



XXV Congresso de Iniciação Científica da Unicamp

18 a 20 Outubro Campinas | Brasil



Novas Abordagens Terapêuticas para o Câncer de Bexiga Urinária Não-Músculo Invasivo: Associação dos Inibidores da Formação de Microtúbulos e Imunoterapia Intravesical com Bacillus Calmette-Guérin.

Dominic A. Biffi*, Petra K. Böckelmann, Eduardo A.R. Socca, Miriam S. Muniz, José A. Yunes, Wagner J. Fávaro

Resumo

O presente trabalho caracterizou os efeitos histopatológicos e moleculares dos inibidores de microtúbulos, Vincristina, N-(1'-naftil)-3,4,5-trimethoxybenzohydrazide (NTB), associados à imunoterapia intravesical com Bacillus Calmette-Guérin (BCG) no tratamento do câncer de bexiga não-músculo invasivo (CBNMI) quimicamente induzido em ratos. Considerando os dados em conjunto, nosso trabalho demonstrou que a associação entre NTB e BCG levou à importantes efeitos antitumorais, não somente suprimindo a proliferação celular anormal como prevenindo a expansão contínua da massa tumoral através da supressão da angiogênese.

Palavras-chave:

Câncer de Bexiga, Imunoterapia, Inibidores dos Microtúbulos.

Introdução e Objetivos

A modalidade de tratamento mais aceita atualmente para o tratamento do câncer de bexiga não-músculo invasivo (CBNMI) consiste na administração via intravesical de *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) associada à ressecção transuretral. Contudo, o tratamento com BCG ocasiona efeitos colaterais de intensidades variadas, desde sintomas irritativos leves até reação sistêmica grave, o que contribui para a interrupção do tratamento além de apresentar um índice de recorrência pós-tratamento, de até 31%. O interesse na busca por inibidores da formação de microtúbulos (MT) estruturalmente simples, com potente atividade citotóxica e antimetabólica desencadeou o desenvolvimento de novos fármacos potenciais como N-(1'-naftil)-3,4,5-trimethoxybenzohydrazide (NTB), o qual age na interferência da polimerização de MT, demonstrando capacidade de inibir *in vitro* sua montagem [1]. Assim, os objetivos do presente trabalho foram caracterizar os efeitos histopatológicos e moleculares dos inibidores de MT (Vincristina e NTB) associados à imunoterapia intravesical com BCG no tratamento do CBNMI quimicamente induzido em ratos da linhagem Fisher 344.

Resultados e Discussão

Foram utilizadas 35 ratas Fisher 344, as quais foram divididas em 7 grupos (n= 5 animais por grupo), a saber: **Grupo Controle;** **Grupo MNU (Câncer);** **Grupo MNU+BCG;** **Grupo MNU+Vincristina;** **Grupo MNU+NTB;** **Grupo MNU+BCG+Vincristina** e **Grupo MNU+BCG+NTB.** Após 6 semanas de tratamento, os animais foram eutanasiados e as bexigas urinárias foram coletadas e submetidas às análises histopatológicas e imunohistoquímicas (VEGF, Endostatina, BAX e Ki-67).

1- Análises Ultrassonográficas: Os animais do grupo controle não apresentaram massa tumoral infiltrante nas paredes da bexiga. Contudo, os animais induzidos com MNU apresentaram massas tumorais infiltrando as paredes ventral, dorsal e cranial da bexiga urinária. Os tamanhos médios dos tumores foram: longitudinal= 0,44 x 0,19 cm; transversal= 0,28 x 0,28 cm.

2- Análises Histopatológicas e Imunohistoquímicas: Os resultados histopatológicos demonstraram tumor indiferenciado, caracterizando carcinoma com invasão da lâmina própria (pT1) e carcinoma papilífero alto grau (pTa), demonstrando que o MNU foi efetivo na indução

do CBNMI nesse modelo animal (**Tabela 1**). Os tratamentos isolados com BCG e NTB promoveram 20% e 40% de regressão tumoral, respectivamente (**Tabela 1**). Em contraste, os animais tratados somente com vincristina apresentaram 100% de lesões malignas (**Tabela 1**). O tratamento com BCG combinado ao NTB foi efetivo no tratamento do CBNMI, promovendo 60% de regressão tumoral (**Tabela 1**). Fraca imunorreatividade para Ki-67 e forte imunorreatividade para BAX foram observados nos animais submetidos ao tratamento combinado BCG+NTB em relação aos demais grupos experimentais, evidenciando diminuição da atividade proliferativa celular. Similarmente, fraca imunorreatividade para VEGF e forte imunorreatividade para Endostatina foram verificados nos animais do grupo BCG+NTB, indicando diminuição do processo de angiogênese.

Tabela 1: Porcentagem de alterações histopatológicas na bexiga urinária dos sete grupos experimentais.

Histopatologia	Controle n=5	MNU (Câncer) n=5	BCG n=5	MTB n=5	Vincristina n=5	BCG+ Vincristina n=5	BCG+NTB n=5	Tipo Lesão
Normal	0 (0%)	-	1 (20%)	-	-	-	-	-
Hiperplasia Papilífera	-	-	-	2 (40%)	-	-	3 (60%)	Benigna
Necrose Intravesical Basso Grau	-	-	-	-	-	-	-	Pre-maligna
Carcinoma in situ (pT0)	-	-	1 (20%)	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)	Maligna
Carcinoma Papilífero Basso Grau (pTa)	-	-	-	1 (20%)	-	-	1 (20%)	Maligna
Carcinoma Papilífero Alto Grau (pT1)	-	1 (20%)	1 (20%)	-	-	3 (60%)	-	Maligna
Carcinoma Urinário com Invasão da Lâmina Própria (pT1)	-	4 (80%)	1 (20%)	1 (20%)	2 (40%)	-	-	Maligna
Metástase Escamosa e Carcinoma Urinário com Invasão da Lâmina Própria (pT1)	-	-	1 (20%)	-	1 (20%)	-	-	Maligna

Conclusões

Considerando os dados em conjunto, nosso trabalho demonstrou que a associação entre NTB e BCG levou à importantes efeitos antitumorais, suprimindo a proliferação celular anormal e prevenindo a expansão contínua da massa tumoral através da supressão da angiogênese.

Agradecimentos

CNPq, FAEPEX/ UNICAMP, SAE/ UNICAMP

¹Chao, M.W.; Lai, M.J.; Liou, J.P.; Chang, Y.L.; Wang, J.C.; Pan, S.L.; Teng C.M. *J Hematol Oncol.* 2015, 8, 82.