



XXV Congresso de Iniciação Científica da Unicamp

18 a 20 Outubro Campinas | Brasil

25 anos

2017



Interação intravesical de *Salmonella enterica typhimurium* e P-MAPA em câncer de bexiga não músculo invasivo (CBNMI).

Isabella, O. C. Poletto*, Petra K. Böckelmann, Eduardo A. R. Socca, Wagner J. Fávaro, Patrick V. Garcia

Resumo

A alta ocorrência de câncer de bexiga urinária, ascende o interesse no desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas antitumorais baseadas no uso de bactérias vivas atenuadas. Dentre elas, destaca-se a *Salmonella enterica typhimurium*, avaliada por apresentar um excelente perfil de segurança, propensão à alocação em tumores e capacidade de sintetizar citosinas funcionais. Outra vertente são substâncias agonistas de receptores TLRs, como o imunomodulador P-MAPA. A proposta deste estudo é verificar se a *Salmonella enterica typhimurium* pode residir em tumores de bexiga urinária in vivo e coabitar com a microbiota vesical criando oportunidades para estimulação direta das respostas inflamatórias em associação ao imunomodulador P-MAPA.

Palavras-chave:

Salmonella enterica Typhimurium, Câncer de Bexiga Urinária, Imunomodulador P-MAPA

Introdução

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima o surgimento de aproximadamente 9.670 novos de casos de câncer de bexiga urinária (CB) apenas no Brasil, e cerca de 37,7% desses casos há óbito do paciente. Atualmente, o tratamento convencional para esta doença prevê ressecção transuretral (RTU) seguida de imunoterapia intravesical com Bacilo Calmette-Guerin (BCG) que resulta em uma resposta imune massiva de longa duração, contudo os efeitos colaterais estão presentes em aproximadamente 90% dos pacientes e cerca de 31% apresentam a recorrência tumoral². Dessa forma, a descoberta de novas modalidades terapêuticas baseadas no uso de microrganismos atenuados como a *Salmonella enterica typhimurium* associados a moléculas moduladoras do sistema imunitário como o P-MAPA apresentam uma nova perspectiva para o tratamento alternativo ao CB³. O objetivo deste estudo é verificar se há alocação deste microrganismo no interior de tumores na bexiga urinária, coabitação com a microbiota local e estimulação de respostas inflamatórias associadamente ao P-MAPA.

Resultados e Discussão

Foram utilizados 60 camundongos fêmeas linhagem C57BL/6J obtidos do CEMIB/UNICAMP. Para indução do CB, 50 animais foram anestesiados com Cloridrato de Xilazina 2% e Cloridrato de Ketamina 10% e foi instilada uma dose de 1,5 mg/Kg de N-metil-N-nitrosouréia dissolvida em citrato de sódio a cada 15 dias (semana 0, 2, 4), totalizando 3 doses (protocolo desenvolvido e fornecido pelo Laboratório de Carcinogênese Urogenital e Imunoterapia e Instituto de Química / UNICAMP). Os grupos experimentais foram: MNU (solução fisiológica 0,9%); MNU+*Salmonella* (dose intravesical de 10⁵ UFC em 0,1 ml de solução fisiológica 0,9% em três doses); MNU+P-MAPA (dose intravesical de 5mg/kg de P-MAPA por 6 semanas); MNU+*Salmonella*+P-MAPA (recebeu os dois tratamentos anteriores simultâneos); P-

MAPA+*Salmonella*+MNU (a indução com MNU ocorreu posterior ao tratamento) e Controle. Após o tratamento, as bexigas urinárias de todos os grupos foram coletadas e submetidas a análises de histopatológicas e *Western blotting* para proteínas OHADH, ATPase e LDH. Houve um aumento nos níveis proteicos de OHADH no grupo MNU em relação ao grupo MNU+*Salmonella*+P-MAPA. No entanto não houve diferença significativa para ATPase nos grupos estudados. Já para LDH, houve um aumento significativo nos níveis proteicos desta proteína no grupo MNU em relação aos grupos Controle, MNU+P-MAPA, MNU+*Salmonella*+P-MAPA e P-MAPA+*Salmonella*+MNU.

Conclusões

O tratamento dos animais com CB junto a *Salmonella* e P-MAPA (grupo MNU+*Salmonella*+P-MAPA) parece ser capaz de influenciar o metabolismo de acetil-coA a partir da oxidação de ácidos graxos. Ainda, o tratamento dos animais com câncer de bexiga com P-MAPA isolado e associado com *Salmonella* (tratamentos antes e depois da indução) parecem reduzir a conversão de piruvato a lactato pela enzima LDH.

Agradecimentos

O apoio de Farmabrazil-Brasil por ceder o composto P-MAPA, PIBIC / SAE-Brasil (UNICAMP) e FAPESP-Brasil (Processo 2016/07393-6).

INCA (2016) Tipos de Câncer: Bexiga. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/bexiga>

²Böhle A, Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* Vol. 170; 964–969, 2003.

³Fávaro WJ, Nunes OS, Seiva FR, Nunes IS, Woolhiser LK, Durán N, Lenaerts AJ. Effects of P-MAPA Immunomodulator on Toll-Like Receptors and p53: Potential Therapeutic Strategies for Infectious Diseases and Cancer. *Infect Agent Cancer* Vol. 7; 14, 2012.