

## Influência da sinvastatina sobre a expressão de marcadores de células-tronco neoplásicas e de marcadores inflamatórios em linhagem de carcinoma mamário humano.

Íris Balero Mendonça, Katia Jaqueline Davoli, Valéria Barbosa de Souza, Izabel Crivelli-Nunes da Silva, André Almeida Schenka, Sílvia de Barros-Mazon

### Resumo

As células tronco neoplásicas (CTNs) assim como as células tronco, possuem capacidade de autorrenovação e autodiferenciação, que conferem uma maior resistência ao tumor. A inflamação ocorre nas neoplasias e modulam o microambiente. As estatinas possuem propriedades antiinflamatórias que podem modular esse microambiente e ter efeitos antineoplásicos. Este trabalho avaliou as ações da sinvastatina sobre a expressão de marcadores de CTNs (CD24, CD44) e de marcadores inflamatórios (TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ ) em linhagem de carcinoma mamário humano (MCF-7), utilizando as técnicas de imunocitoquímica e de citometria de fluxo.

### Palavras-chave:

Câncer de mama, células-tronco neoplásicas, marcadores inflamatórios.

### Introdução

As células tronco neoplásicas (CTNs) agem de maneira similar às células tronco, compartilhando com estas a capacidade de autorrenovação e autodiferenciação. As CTNs têm sido relacionadas a metástases à distância e, conseqüentemente, a um pior prognóstico no câncer<sup>1</sup>. Os tumores sólidos desencadeiam resposta inflamatória, que altera o microambiente tumoral e que pode levar à estimulação e manutenção das CTNs. As estatinas possuem características anti-inflamatórias, antioxidantes e antineoplásicas<sup>2</sup>. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a ação da sinvastatina sobre a expressão de marcadores de CTNs e de marcadores inflamatórios em linhagem de carcinoma mamário humano (MCF-7). A avaliação dos marcadores de CTNs, CD24 e CD44 e dos marcadores inflamatórios, IL-1 $\beta$ , IL6 e TNF- $\alpha$ , foi realizada por imunocitoquímica e/ou por citometria de fluxo em células MCF-7, cultivadas na ausência ou na presença de sinvastatina ou de doxorubicina (controle positivo), em suas respectivas doses IC50.

### Resultados e Discussão

**Frequência de Expressão de CD24 e CD44 por Imunocitoquímica** - Conforme se verifica na figura 1, houve redução de ambos os marcadores, nas células MCF-7 após o tratamento de 48h com a sinvastatina na dose IC50.

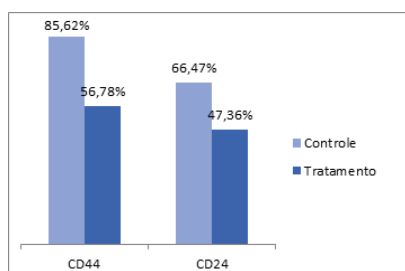


Figura 1: Frequência de células CD24+ ou CD44+ após tratamento com sinvastatina.

**Expressão de marcadores de CTNs e de marcadores inflamatórios por citometria de fluxo** - Pela citometria de fluxo foi possível analisar o fenótipo de CTN CD44<sup>high</sup>/CD24<sup>low/negative</sup>, que está relacionado a fatores de pior prognóstico no câncer<sup>3</sup>. Conforme se verifica na

figura 2A, este perfil foi detectado em 7,89% das células do grupo controle, em 2,19% das tratadas com cloridrato de doxorubicina e em apenas 0,29% daquelas tratadas com sinvastatina. Quanto aos marcadores inflamatórios, só houve detecção de TNF- $\alpha$ , com positividade em 99,9% das células no grupo controle; o tratamento com doxorubicina reduziu sua expressão em 51,2% das células, ao passo que a ação da sinvastatina foi menor, com redução de apenas 2,5% (figura 2B).

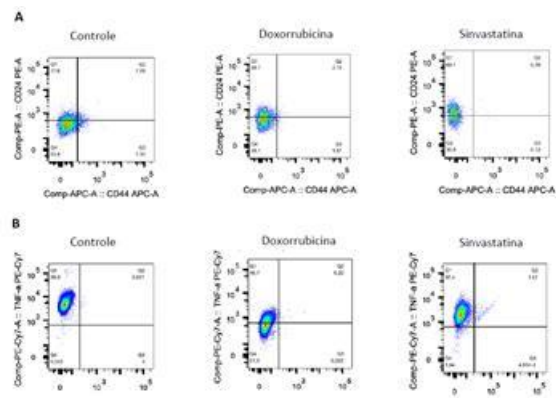


Figura 2: A - Freqüência de células CD44<sup>high</sup>/CD24<sup>low/negative</sup> após tratamento com doxorubicina ou sinvastatina. B - Freqüência de células TNF- $\alpha$  + após tratamento com doxorubicina ou sinvastatina.

### Conclusões

A sinvastatina teve ação reguladora na expressão do fenótipo relacionado a fatores de pior prognóstico, CD44<sup>high</sup>/CD24<sup>low/negative</sup>, em cultura de células MCF-7; entretanto, sua ação sobre a expressão de TNF- $\alpha$  foi bastante discreta, nas condições experimentais da presente investigação.

### Agradecimentos

Ao PIBIC/ CNPq.

- Schwarz-Cruz, Y. C. A., Espinosa, M., Maldonado, V., & Melendez-Zajgla, J. Advances in the knowledge of breast cancer stem cells. A review. *Histology and histopathology*, 2016, 31(6), 601-612.
- Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med*. 2000;6:1399-402
- Sun, H., Jia, J., Wang, X., Ma, B., Di, L., Song, G., & Ren, J. CD44+/CD24- breast cancer cells isolated from MCF-7 cultures exhibit enhanced angiogenic properties. *Clinical and Translational Oncology*, 2013, 15(1), 46-54.