

Efeitos do tratamento com hidroxiclороquina sobre adenocarcinoma de próstata em camundongos TRAMP

Giulia Panula Mazarini, Rejane Maira Góes, Alana Della Torre da Silva, Gustavo Matheus Amaro, Laurielle do Prado Ferreira. Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Campus de São José do Rio Preto, Ciências Biológicas, giulia.panula@unesp.br, rejane.goes@unesp.br.

Palavras Chave: Câncer de Próstata, Hidroxiclороquina, Camundongos TRAMP.

Introdução

Em 2020, o câncer de próstata (CaP) foi a segunda neoplasia maligna mais frequente em homens e a quinta causa de mortalidade mundial¹. A autofagia exerce um papel contexto-dependente no câncer, podendo atuar como supressor do tumor nas fases iniciais da doença e favorecer a progressão em estágios avançados². Contudo, seu papel no CaP ainda é pouco compreendido. Nesse cenário, experimentos com modelos transgênicos para o CaP sujeitos ao bloqueio farmacológico da autofagia poderão trazer subsídios para a compreensão do papel da autofagia ao longo da progressão tumoral.

Objetivo

Este estudo investigou se o bloqueio da via autofágica, pelo tratamento com o inibidor hidroxiclороquina (*Hq*), afeta a progressão e gravidade do CaP em camundongos transgênicos para o adenocarcinoma de próstata (TRAMP).

Material e Métodos

Camundongos TRAMP machos com 16 semanas de idade, foram divididos em dois grupos (n=5/grupo): sem tratamento (C) e tratado previamente com hidroxiclороquina (H), por um mês, na dose de 40mg/kg/dia em água, via gavagem, 6 dias por semana³ (CEUA: 5884-1/2021 - UNICAMP). Os tumores palpáveis ou os lobos prostáticos ventrais foram removidos, pesados, fixados em paraformaldeído 4%, processados para inclusão em parafina e analisados para a determinação da incidência desses tumores. Cortes histológicos seriados dos lobos prostáticos foram corados com HE e escolhido o corte correspondente à região central da glândula, para as análises histopatológicas, realizadas segundo a descrição de Berman-Booty⁴. Foram quantificadas as classes morfológicas: epitélio normal (NE), lesões intraepiteliais prostáticas de baixo grau (LGPIN) e alto grau (HGPIN), carcinoma *in situ* (CIS) e carcinoma bem diferenciado (CBD), expressos pela frequência relativa ao número total de ácinos; e carcinoma indiferenciado (CID), em relação à área total do corte. Os dados foram avaliados quanto a normalidade e teste-t de Student com nível de significância $p \leq 0,05$.

Resultados e Discussão

O tratamento com *Hq* não afetou o peso corporal dos animais, mas reduziu o peso úmido do lobo ventral (C-41,7 ± 0,7mg; H-29,8 ± 0,5 mg; $p \leq 0,04$) e o seu peso relativo. Tumores palpáveis foram identificados em 40% dos animais do grupo C, mas não no grupo H.

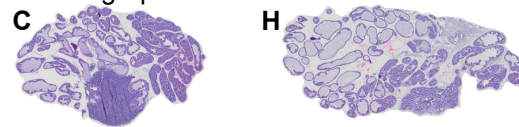


Figura 1: Lobos ventrais dos grupos C e H

O número de focos de LGPIN e HGPIN diminuiu em 16%, o de CBD, em 74% e o de CID, em 100% no grupo H em relação ao C; além disso, houve aumento dos focos de NE em 10,3% e de CIS, em 5,4%. Sabe-se que a *Hq* bloqueia a autofagia ao impedir a acidificação do lisossomo⁵. O tratamento aqui utilizado iniciou-se na fase inicial do CaP e estendeu-se ao estágio no qual já se encontram CID e tumores palpáveis, sugerindo que a inibição da autofagia no estágio inicial do CaP, retarda a progressão tumoral. Análises adicionais para o mapeamento dos níveis celulares de autofagia, com o uso de marcadores específicos, estão em andamento para avaliar essa questão e esclarecer se a inibição dessa via poderá ser aplicada como estratégia adicional ao tratamento do CaP.

Conclusão

Os dados preliminares indicam que o tratamento com *Hq* atrasa a progressão tumoral no TRAMP e reduz a agressividade da doença.

Agradecimentos

FAPESP: 2018/21891-4, CNPq: 140738/2020-7, 121348/2021-0

¹GANDAGLIA, G. et al. *European Urology Oncology*. 2021, v. 4, n. 6, p. 877-892.

²CHAVEZ-DOMINGUEZ, R. et al. *Frontiers in oncology*. 2020, v. 10, p. 578418.

³FARAONE, I. et al. *Molecules*. 2020, v. 25, n. 22, p. 5318.

⁴BERMAN-BOOTY, L. D. et al. *Toxicologic Pathology*. 2012, v. 40, n. 1, p. 5-17.

⁵PASQUIER, B. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016, v. 73, n. 5, p. 985-1001.