

Nova Perspectiva Terapêutica para o Câncer de Bexiga Não-Músculo Invasivo Baseada na Imunoterapia Intravesical com OncoTherad: Análises Toxicológicas e de Efetividade Antitumoral.

Melissa Sena da Silva*, Queila Cristina Dias, Nelson Durán, Wagner José Fávaro.

Resumo

O presente estudo descreve os efeitos antitumorais e tóxicos de uma nova terapia intravesical para o tratamento do câncer de bexiga não-músculo invasivo (CBNMI) quimicamente induzido em ratos, desenvolvida pelo nosso grupo pesquisa denominado MRB-CFI-1 (Modificador de Resposta Biológica – Complexo Fosfato Inorgânico 1), ou OncoTherad. Nossos resultados demonstraram baixa toxicidade do OncoTherad (viabilidade celular de 75%) em células de carcinoma de bexiga urinária grau II (linhagem celular 5637). Ainda, nosso estudo demonstrou que a imunoterapia com o nanofármaco OncoTherad, na dose terapêutica de 20 mg/Kg, não causou efeitos colaterais, como hematúria macroscópica, hiperplasia urotelial e inflamação intensa na bexiga, ureteres e rins, bem como não mostrou sinais de inflamação e/ ou de toxicidade sistêmica no fígado, baço, estômago e pâncreas. O tratamento com OncoTherad não mostrou sinais de hepatotoxicidade e nefrotoxicidade nas três doses testadas (20 mg/Kg, 50 mg/Kg e 100 mg/Kg), sendo que os níveis séricos das enzimas relacionadas às funções hepática, renal e cardíaca estavam dentro dos limites de normalidade. Ainda, o tratamento com OncoTherad promoveu significativa inibição da progressão tumoral em 70% dos animais com CBNMI induzido quimicamente. Considerando os dados em conjunto, pode-se concluir que a imunoterapia com OncoTherad pode ser considerada uma estratégia terapêutica segura e efetiva para o CBNMI, bem como abre uma nova perspectiva para o tratamento de pacientes refratários ou resistentes à terapia intravesical com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG).

Palavras-chave: Câncer de Bexiga, Imunoterapia, OncoTherad.

Introdução

O tratamento primário do câncer de bexiga não-músculo invasivo (CBNMI) baseia-se no tratamento cirúrgico através da ressecção transuretral, seguido da imunoterapia intravesical com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), para diminuição da recidiva e prevenção da progressão tumoral¹. Entretanto, a utilização do BCG está associada à 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 30%¹. Considerando a importância do desenvolvimento de fármacos que possam ser administrados por via intravesical e que atuem como moduladores do sistema imune, nosso grupo de pesquisa desenvolveu um composto sintético nanoestruturado com propriedades antitumorais e imunológicas, denominado OncoTherad. Assim, os objetivos do presente estudo foram avaliar os potenciais efeitos tóxicos *in vivo* e *in vitro* da imunoterapia intravesical com OncoTherad, bem como caracterizar os efeitos antitumorais dessa imunoterapia em ratos fêmeas induzidos quimicamente ao CBNMI.

Resultados e Discussão

A viabilidade celular do nanofármaco OncoTherad foi avaliada em células de carcinoma de bexiga urinária grau II (linhagem celular 5637), com 24 horas de incubação. Para as análises toxicológicas e bioquímicas, foram utilizados 20 ratos fêmeas, divididos em 4 grupos (n=5 animais por grupo): Controle (sem tratamento) e os grupos que receberam as doses de 20mg/Kg, 50mg/Kg e 100 mg/Kg de OncoTherad. Para caracterizar o efeito antitumoral do OncoTherad foram utilizados 15 ratos fêmeas induzidos quimicamente ao CBNMI e, posteriormente tratados com OncoTherad na dose de 20 mg/Kg, intravesicalmente, por 6 semanas consecutivas.

Nossos resultados demonstraram baixa toxicidade do OncoTherad (viabilidade celular de 75%) em células de carcinoma de bexiga urinária grau II (linhagem celular 5637). Ainda, nosso estudo demonstrou que a imunoterapia com o nanofármaco OncoTherad, na dose terapêutica de 20 mg/Kg, não causou efeitos colaterais, como hematúria macroscópica, hiperplasia urotelial e inflamação intensa na bexiga, ureteres e rins, bem como não mostrou sinais de inflamação e/ ou de toxicidade sistêmica no fígado, baço, estômago e pâncreas. O tratamento com OncoTherad não mostrou sinais de hepatotoxicidade e nefrotoxicidade nas três doses testadas (20 mg/Kg, 50 mg/Kg e 100 mg/Kg), sendo que os níveis séricos das enzimas relacionadas às funções hepática, renal e cardíaca estavam dentro dos limites de normalidade. Ainda, o tratamento com OncoTherad promoveu significativa inibição da progressão tumoral em 70% dos animais com CBNMI induzido quimicamente.

Conclusões

Considerando os dados em conjunto, pode-se concluir que a imunoterapia com OncoTherad pode ser considerada uma estratégia terapêutica segura e efetiva para o CBNMI, bem como abre uma nova perspectiva para o tratamento de pacientes refratários ou resistentes à terapia intravesical com BCG.

Agradecimentos

FAPESP (Processo número: 17/04383-2); CNPq; CAPES; FAEPEX-UNICAMP; INOVA-UNICAMP.

¹Askeland, E.J.; Newton, M.R.; O'Donnell, M.A.; Luo, Y. *Adv Urol.* **2012**, 2012, 181987.