



# MONOAMINAS OXIDASES (MAO-A E MAO-B) COMO BIOMARCADORES CLÍNICOS NO CÂNCER DE BEXIGA

**Palavras-Chave:** Câncer de bexiga, Monoamina-oxidases, Proteínas regulatórias, Imunoterapia

**ISADORA MANZATO ROBERTO** (aluna), FCM – UNICAMP

**Prof. Dr. WAGNER JOSÉ FAVARO** (orientador), IB – UNICAMP

**Coautores:** Gabriela Cardoso de Arruda Camargo, Gabriela Oliveira, João Carlos Cardoso Alonso, Bianca Ribeiro de Souza, Bruna Nayara Silva Santos, Monaliza Ávila, Nelson Duran (LCURGIM, IB – UNICAMP)

---

## INTRODUÇÃO:

O câncer de bexiga é um dos tumores mais comuns do sistema urinário, também sendo o 9º câncer mais comum em todo o mundo e o 13º em taxa de mortalidade (Antoni et al., 2017; Jahrreiss et al., 2020; Siegel et al., 2019). O estadiamento histológico do CB é determinado pela profundidade de invasão tumoral na parede vesical e depende da ressecção transuretral (RTU) do tumor para seu correto diagnóstico. O fenótipo não-músculo invasivo (CBNMI) é o mais prevalente nos pacientes iniciais, constituindo um grupo heterogêneo de tumores com diferentes taxas de progressão para o fenótipo músculo invasivo (CBMI): tumor papilífero (pTa), carcinoma in situ (pTis) sem invasão estromal ou invasão limitada à lâmina própria (pT1) (Askeland et al., 2012; Lamm et al., 2014; Sylvester et al., 2006; van Rhijn et al., 2009).

O prognóstico geral do CB não mudou nos últimos 30 anos, existindo então a necessidade de desenvolver novas abordagens diagnósticas e terapêuticas. Para o desenvolvimento de novos agentes imunoterápicos, faz-se necessário o melhor entendimento das mudanças na função celular do microambiente tumoral. Os biomarcadores clínicos podem potencialmente melhorar a estratificação de risco dos pacientes, aumentar a precisão do diagnóstico e prever resposta às terapias. As monoaminas oxidases (MAOs) A e B são isoenzimas oxidativas que catalisam a conversão de amins biogênicas em seus correspondentes aldeídos e cetonas por meio da desaminação oxidativa. Nos últimos anos, a expressão das MAOs (principalmente MAO-A) vem sendo associada com favorecimento de diferentes tipos de tumores, através da regulação positiva do estresse oxidativo (Wang et al., 2021), levando à supressão indireta à imunidade antitumoral. No entanto, o papel das MAOs como biomarcadores no tecido vesical normal e neoplásico ainda é pouco explorado. Este trabalho objetivou verificar se os biomarcadores MAO-A e MAO-B têm alguma relevância no diagnóstico de câncer de bexiga, estratificação de risco, prognóstico de resultados e previsão de resposta a terapias, incluindo as imunoterapias.

## METODOLOGIA:

No presente trabalho foram utilizadas amostras de tecido da bexiga urinária, obtidas por biópsias por cistoscopias ou RTU, de pacientes com diagnóstico de lesões malignas uroteliais do Ambulatório de Saúde do Homem do Hospital Municipal de Paulínia (HMP)/ Paulínia-SP e Ambulatório de Urologia do Hospital de Caridade São Vicente de Paulo (HSV)/ Jundiaí-SP. Os pacientes foram divididos em 4 grupos. **Grupo 1:** Normal (sem lesão); **Grupo 2:** Câncer de Bexiga Não-Músculo Invasivo (CBNMI); **Grupo 3:** Câncer de Bexiga Não Músculo Invasivo Irresponsivo (recidivado, refratário, intolerante) ao tratamento com BCG e; **Grupo 4:** Câncer de Bexiga Músculo Invasivo (CBMI). As lesões uroteliais foram classificadas conforme o estadiamento proposto pelo consenso da Organização Mundial da Saúde/Sociedade Internacional de Patologia Urológica.

As amostras foram submetidas a análises imunoistoquímicas para os anticorpos MAO-A (sc-271123) e MAO-B (sc-515354), as quais foram avaliadas de acordo com a Imunorreatividade Total das amostras utilizando o software *Image J*.

Os valores das análises imunoistoquímicas foram representados em média  $\pm$  desvio padrão. As imunorreatividades para cada proteína e para cada grupo foram avaliadas pela análise de variância (ANOVA), seguido do teste de Tukey-Kramer para a comparação entre grupos. As análises foram realizadas com o software *GraphPad Prism*, versão 7.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, Califórnia, EUA). A significância estatística estabelecida foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Um total de 40 pacientes preencheram os critérios de inclusão. As poucas amostras obtidas para o Grupo 1 inviabilizaram as análises, uma vez que os pacientes apresentaram algumas alterações urológicas (cistite crônica inespecífica, cistite folicular, hiperplasia benigna prostática), o que pode causar viés nas análises imunoistoquímicas. Por esse motivo, foram redistribuídos os pacientes de forma que cada grupo totalizou: Grupo 1 = 0; Grupo 2 = 13; Grupo 3 = 21; Grupo 4 = 6. As frequências em percentual do estadiamento e graduação histológica (pTis, pTa alto e baixo grau, pT1 e pT2) das amostras nos diferentes grupos da pesquisa (G1, G2, G3 e G4) constam na **Tabela 1**.

**Tabela 1:** Frequências do estadiamento/ graduação histológica das amostras nos diferentes grupos da pesquisa.

Estadiamento/ Gradação Histológica	Grupos			
	G1 (n=0)	G2 (n=13)	G3 (n=21)	G4 (n=6)
pTis	-	15,4% (n=2)	9,5% (n=2)	-
pTa baixo grau	-	15,4% (n=2)	38,1% (n=8)	-
pTa alto grau	-	46,1% (n=6)	19,0% (n=4)	-
pT1	-	23,1% (n=3)	33,4% (n=7)	-
pT2	-	-	-	100% (n=6)

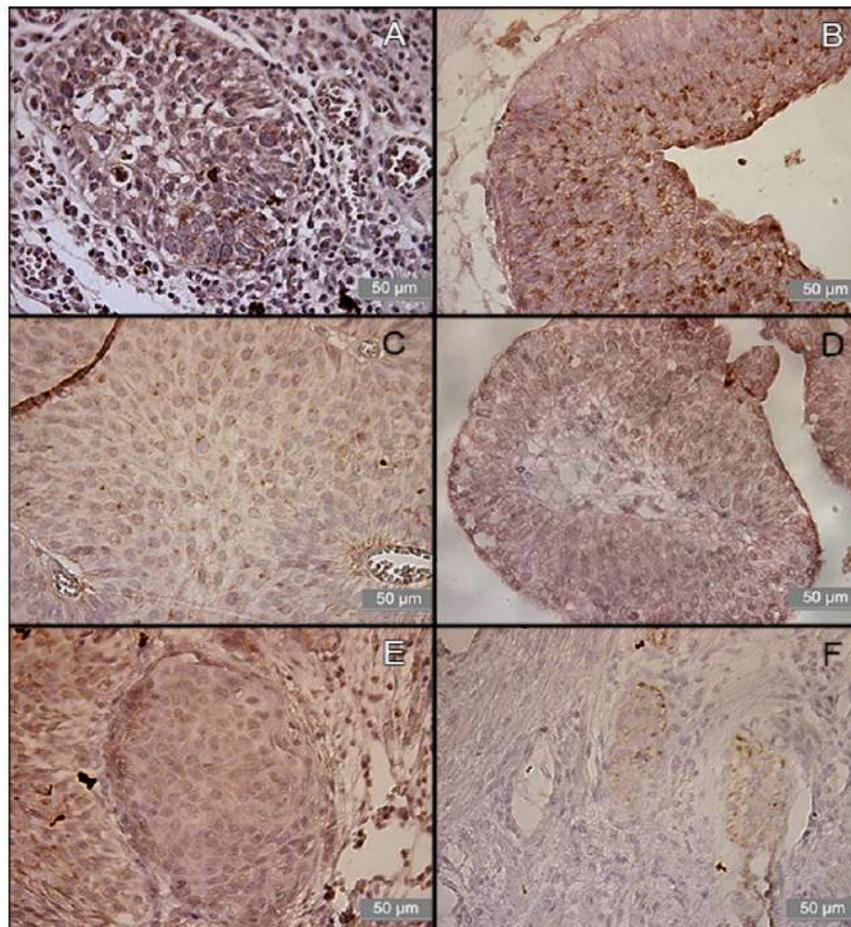
**Grupo 1 (G1):** Sem lesão; **Grupo 2 (G2):** Câncer de Bexiga Não-Músculo Invasivo (CBNMI); **Grupo 3 (G3):** Câncer de Bexiga Não-Músculo Invasivo (CBNMI) irresponsivo ao tratamento com BCG e; **Grupo 4 (G4):** Câncer de Bexiga Músculo Invasivo (CBMI).

As imunorreatividades totais para MAO-A foram significativamente maiores nos Grupos 2 e 3 (Tabela 2; Figuras 1A, 1B, 1C, 1D) em relação ao Grupo 4 (Tabela 2; Figuras 1E, 1F). Ainda, não houve diferença estatisticamente significativa de imunorreatividade total para MAO-A entre os Grupos 2 e 3 (Tabela 2). As imunorreatividades totais para MAO-B não seguiram o mesmo padrão em relação à MAO-A. Os Grupos 3 e 4 apresentaram as maiores imunorreatividades para MAO-B (Tabela 2; Figuras 2C, 2D, 2E, 2F) em relação ao Grupo 2 (Tabela 2; Figuras 2A, 2B). Ainda, não houve diferença estatisticamente significativa de imunorreatividade total para MAO-B entre os Grupos 3 e 4 (Tabela 2).

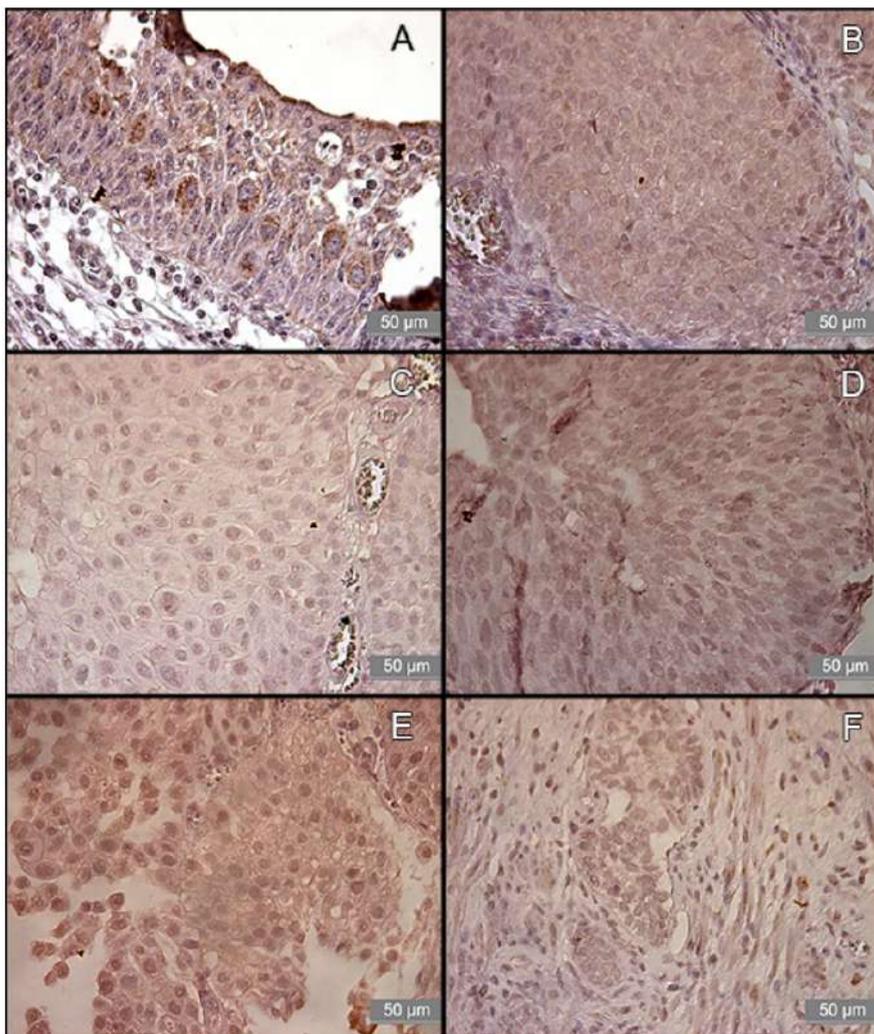
**Tabela 2:** Média  $\pm$  desvio padrão da porcentagem de imunorreatividade total para os antígenos MAO-A e MAO-B nos diferentes grupos da pesquisa.

Antígenos	Grupos		
	G2	G3	G4
MAO-A	49,82 $\pm$ 15,47 a	59,31 $\pm$ 17,48 a	33,17 $\pm$ 20,67 b
MAO-B	34,75 $\pm$ 14,06 a	48,15 $\pm$ 18,74 b	52,02 $\pm$ 20,49 b

**Grupo 2 (G2):** Câncer de Bexiga Não-Músculo Invasivo - CBNMI); **Grupo 3 (G3):** Câncer de Bexiga Não-Músculo Invasivo Irresponsivo ao tratamento com BCG e; **Grupo 4 (G4):** Câncer de Bexiga Músculo Invasivo – CBMI. Os valores foram representados em média  $\pm$  desvio padrão. Na mesma linha, valores seguidos de letras diferentes indicam diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,05$ ).



**Figura 1:** Imunomarcações representativas do antígeno MAO-A nas bexigas urinárias dos grupos G2 (A, B), G3 (C, D) e G4 (E, F). Barras = 50  $\mu$ m.



**Figura 2:** Imunomarcações representativas do antígeno MAO-B nas bexigas urinárias dos grupos **G2 (A, B)**, **G3 (C, D)** e **G4 (E, F)**. Barras = 50 µm.

## CONCLUSÕES:

Os resultados demonstraram que as imunorreatividades para MAO-A e MAO-B estiveram presentes tanto no fenótipo não-músculo invasivo quanto no fenótipo músculo invasivo. Entretanto, as imunorreatividades para MAO-A foram significativamente maiores na condição não-músculo invasiva, enquanto as imunorreatividades para MAO-B foram significativamente intensas nas condições de irresponsividade ao tratamento com BCG e na doença músculo invasiva. Portanto, nossos resultados demonstraram a relevância da investigação dos anticorpos MAO-A e MAO-B, uma vez que foi demonstrado que ambos são reativos no microambiente tumoral da bexiga urinária, demonstrando possível resposta clínica relacionada a ambos no tratamento do câncer de bexiga, uma vez que a MAO-A pode ser considerado um marcador de doença superficial, enquanto a MAO-B pode ser considerado um indicador de progressão da doença.

Esses achados caracterizam coletivamente a contribuição das MAOs na patogênese do câncer de bexiga e sugerem que as MAOs têm potencial como alvo terapêutico.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. ANTONI S., FERLAY J., SOERJOMATARAM I., *et al.* Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. **Eur Urol** 2017, 71:96–108
2. ASKELAND E.J., NEWTON M.R., O'DONNELL M.A., LUO Y. Bladder cancer immunotherapy: BCG and beyond. **Adv Urol** 2012, 2012:181987.
3. JAHREISS V., PRADERE B., LAUKHTINA E., MORI K., SHARIAT S.F. Catalog of exogenous risk factors for bladder carcinogenesis. **Curr Opin Urol** 2020; 30:449-456
4. LAMM D., PERSAD R., BRAUSI M., BUCKLEY R., WITJES J.A., PALOU J., *et al.* Defining progression in nonmuscle invasive bladder cancer: it is time for a new, standard definition. **J Urol** 2014, 191:20–27
5. SIEGEL R.L., MILLER K.D., JEMAL A. Cancer statistics, 2019. **CA Cancer J Clin** 2019, 69:7-34
6. SYLVESTER R.J., VAN DER MEIJDEN A.P., OOSTERLINCK W., WITJES J.A., BOUFFIOUX C., DENIS L., NEWLING D.W., KURTH K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. **Eur Urol** 2006, 49:466–475.
7. VAN RHIJN B.W., BURGER M., LOTAN Y., SOLSONA E., STIEF C.G., SYLVESTER R.J., *et al.* Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. **Eur Urol** 2009, 56:430–442.
8. WANG Y.C., WANG X., YU J., MA F., LI Z., ZHOU Y., *et al.* Targeting monoamine oxidase A-regulated tumor-associated macrophage polarization for cancer immunotherapy. **Nat Commun** 2021, 12:3530