

Universidade Federal do Ceará
Unidade Multiusuário NPDM

Papel das enzimas Fosfoinositol 3-quinase de classe I na mucosite intestinal induzida por irinotecano

1. Informações do Projeto

Proponente: ROBERTO CÉSAR PEREIRA LIMA JÚNIOR

CPF: 87277123387

Comitê de Ética: CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais

2. Descrição

O câncer colorretal (CCR) é uma das neoplasias mais prevalentes em todo o mundo, sendo uma das principais causas de óbito por câncer. Dentre as drogas utilizadas como primeira linha no tratamento do CCR e do CCR metastático, o irinotecano apresenta destaque pelo impacto sobre o aumento da sobrevida dos pacientes. Contudo, o surgimento de efeitos colaterais associados a esse fármaco, como a mucosite intestinal, a qual pode atingir até 80% dos pacientes, sendo grave em 25% destes, tem impactado negativamente no curso terapêutico oncológico, observando-se atrasos nos ciclos subsequentes de quimioterapia, redução de doses e, por vezes, interrupção do tratamento. Nosso laboratório tem investigado nos últimos 20 anos os mecanismos e mediadores inflamatórios envolvidos na patogênese da mucosite oral e intestinal induzida diferencialmente por diversos quimioterápicos, tais como metotrexato, irinotecano e 5-fluoruracil, e na mucosite oral induzida pela radioterapia. Tem sido sugerido, inclusive com nossa participação, que a mucosite intestinal resulta da interação sequencial da agressão quimioterápica ao epitélio. Isso representa um fator de risco significativo para bacteremia e translocação bacteriana para órgãos periféricos, resultando na ativação de receptores toll-like (TLR) tipo 2 e 9 e da proteína adaptadora MyD88. Em conjunto, esses mecanismos contribuem para o desenvolvimento da diarreia, inflamação e dano intestinal. Dados ainda não publicados de nosso laboratório indicam que o metabólito ativo do irinotecano, o SN-38, atua como antagonista competitivo reversível de receptores TLR4, levando ao agravamento da mucosite e aumento da mortalidade de animais. De forma interessante, as enzimas fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) têm sido descritas como importantes moléculas de sinalização de receptores da família TLR/IL-1R. Curiosamente, as isoformas de PI3K foram descritas como sinalizadoras chave em várias doenças inflamatórias, com um papel crítico desempenhado principalmente pelas isoformas PI3K α e PI3K β . Não obstante, os inibidores seletivos e pan-inibidores de PI3K têm sido explorados em ensaios clínicos e alguns efeitos adversos gastrointestinais, como diarreia, são descritos, de forma análoga ao observado para os inibidores de mTOR, uma molécula regulada pela PI3K. No entanto, o papel das isoformas de PI3K na mucosite intestinal ainda é incerto. Desta forma, o presente projeto objetiva: 1) Verificar se os inibidores específicos de PI3K de classe I previnem ou potencializam a mucosite intestinal; 2) Investigar o papel dos inibidores de PI3K na polarização de infócitos regulados por citocinas cujo envolvimento já foi descrito para a mucosite; 3) Analisar se a co-administração de inibidores de PI3K e de irinotecano interfere com o efeito antitumoral do irinotecano; 4) Investigar se a quimiotaxia de neutrófilos é modulada pela co-incubação celular com inibidores de PI3K e SN-38. CEUA:5132240718

3. Justificativa de Uso

Uma das metodologias empregadas no trabalho para a avaliação do dano intestinal é a análise histopatológica. Para tanto, se faz necessária a utilização do laboratório de histopatologia da Unidade Multiusuário do NPDM para inclusão e corte de amostras intestinais. Além disso, para a determinação do perfil de linfócitos intestinais utilizaremos o laboratório de citometria de fluxo da unidade.

4. Participantes do Projeto

Participante 1

Nome: Aurilene Gomes Cajado

Email: agcajado@gmail.com

Participante 2

Nome: Marina Helena da Silva Lopes

Email: marinahel@gmail.com

Participante 3

Nome: Livia Maria Soares Nobre

Email: livinobre@gmail.com