

Universidade Federal do Ceará
Unidade Multiusuário NPDM

**Combinação de Irinotecano e Paclitaxel visando atenuar suas
Toxicidades: uma abordagem experimental**

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, enquanto doença de alta incidência e mortalidade, continua a desafiar profissionais da saúde, gestores e governantes, por ser a segunda causa de morte no mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 29.5 milhões de casos novos de câncer surgirão até 2040, com uma expectativa de 16 milhões de mortes neste período. São estimados, ainda, em torno de 75 a 80 milhões de sobreviventes a esta patologia, muitos dos quais com sequelas advindas como consequência dos efeitos tóxicos dos tratamentos oncológicos. Além disso, o conhecimento ainda insatisfatório da patogênese de boa parte dessas reações adversas se reflete no número bastante limitado de opções terapêuticas protetoras. Conseqüentemente, efeitos adversos graves levam muitas vezes à interrupção do tratamento, comprometendo a eficácia global deste. Nesse contexto, tem sido referido que as toxicidades, como a mucosite intestinal e a neuropatia, dentre outras, levam a uma diminuição da adesão do paciente ao tratamento oncológico. Este aspecto, dependendo da doença e da fase da terapia, aumenta os custos para o sistema de saúde, tornando-se uma questão de saúde pública. Mucosite é o termo clínico usado para descrever as alterações provocadas pela quimioterapia e radioterapia antineoplásicas sobre as mucosas, podendo acometer o Trato Gastrointestinal de maneira global ou localizada. De forma geral, aproximadamente 80% dos pacientes em quimioterapia antineoplásica, utilizando doses padrão, apresentam algum grau de mucosite. O irinotecano é um antineoplásico capaz de induzir uma das mais limitantes mucosites, que se correlaciona diretamente com o bloqueio do reconhecimento de bactérias gram-negativas. O mecanismo envolvido remete-se à ligação deste fármaco a receptores toll-like tipo-4 (TLR-4) antagonizando o papel sinalizador do lipopolissacarídeo (LPS) de bactérias, bloqueando um papel crítico de controle exercido pela imunidade inata. De forma intrigante, tem sido sugerido que a ativação deste receptor associa-se ao desenvolvimento de outra toxicidade de importância clínica, a neuropatia associada a antineoplásicos, como os taxanos (p. e., paclitaxel e docetaxel). Esses fármacos causam alterações celulares e moleculares que exacerbam a condução de impulsos nociceptivos. Acredita-se a lesão aguda do paclitaxel possa derivar dos seus efeitos sobre receptores TLR-4, mimetizando os efeitos agonistas do LPS sobre esses receptores. De forma interessante, as enzimas fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) têm sido descritas como importantes moléculas de sinalização de receptores da família TLR/IL-1R. Nosso grupo descreveu que isoformas de PI3K são importantes na proteção contra a mucosite. Sabe-se, também, que a inibição da sinalização PI3K atenua os eventos nociceptivos durante a neuropatia associada ao paclitaxel. Considerando que a mucosite do irinotecano decorre do bloqueio de receptores TLR4 e a neuropatia induzida pelo paclitaxel depende da ativação desses receptores, questionamos se a combinação desses antineoplásicos teria a capacidade de neutralizar as toxicidades um do outro e se essa interação envolveria a via TLR4/PI3K, sendo este o objetivo principal do presente projeto. O conhecimento gerado a partir deste abre perspectivas para um melhor manejo clínico da

mucosite intestinal e da neuropatia, permitindo uma melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes acometidos, evitando a redução das doses dos quimioterápicos ou interrupção do tratamento. Adicionalmente, o mesmo contribuirá para a formação de recursos humanos tendo em vista importante participação dos estudantes de pós-graduação e iniciação científica neste projeto. Palavras-chave: Antineoplásicos, Irinotecano, Paclitaxel, Toxicidade, Mucosite Intestinal, Neuropatia.

3. Justificativa de Uso

No projeto, serão realizadas a análise histopatológica, sendo necessária a utilização do Laboratório de Histopatologia, e a técnica de imunofluorescência, sendo necessária a utilização do Cytation 3 e microscópio confocal (LSM710) da Unidade Multiusuário do NPDM para a aquisição das fotomicrografias de lâminas de imunofluorescência.

4. Participantes do Projeto

Participante 1

Nome: Bruna Bezerra Torquato

Email: brunabtorquato@outlook.com

Participante 2

Nome: Aurilene Gomes Cajado

Email: agcajado@gmail.com

Participante 3

Nome: Deysi Viviana Tenazoa Wong

Email: deysiwong@gmail.com

Participante 4

Nome: Anamaria Falcão Pereira

Email: anamaria.falcao@hotmail.com