

O câncer de bexiga urinária não-músculo invasivo (CBNMI) representa 70% dos carcinomas uroteliais e embora tenham uma sobrevivência prolongada, os pacientes apresentam alta taxa de recorrência e progressão tumoral. O tratamento primário do CBNMI baseia-se no tratamento cirúrgico através da ressecção transuretral (RTU), seguido da imunoterapia com *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), no entanto, o uso do BCG associa-se à efeitos colaterais em mais de 90% dos casos. A incidência de efeitos adversos é menor com os quimioterápicos, como por exemplo a Cisplatina, entretanto a recorrência tumoral ainda é elevada. Diante deste cenário, tratamentos alternativos que sejam mais eficientes e ofereçam menor toxicidade têm sido propostos para o CBNMI e as formulações nanoestruturadas ganham cada vez mais destaque, uma vez que podem contribuir na redução do número de administrações devido à liberação prolongada de fármacos, bem como reduzir os efeitos adversos e aumentar a adesão ao tratamento. O imunomodulador OncoTherad é um nanofármaco que mostrou-se efetivo no tratamento de tumores urogenitais em roedores, cães e pacientes humanos. No entanto, por ser uma descoberta recente, é de suma importância investigar qual é o mecanismo de ação deste fármaco e também como o seu uso implicará no comportamento recidivante e na progressão do CBNMI, através da análise da sobrevida pós-tratamento. Assim, os objetivos deste estudo foram caracterizar histologicamente a efetividade antitumoral das estratégias terapêuticas utilizando o imunomodulador OncoTherad e o quimioterápico Cisplatina, isoladamente, no tratamento do CBNMI induzido quimicamente em ratos, bem como estabelecer a interação destas estratégias com a imunexpressão de proteínas reguladoras do ciclo celular, as quais interferem diretamente nos eventos de progressão tumoral. Para avaliar a inibição da progressão tumoral, foram utilizadas ratas da linhagem Fischer344 induzidas quimicamente ao CBNMI e posteriormente divididas em grupos experimentais tratados com OncoTherad ou Cisplatina em diferentes períodos de sobrevida (7, 30 e 90 dias pós-tratamento). Ao final de cada período experimental, as bexigas urinárias dos animais tratados foram coletadas e submetidas às análises histopatológicas e imunohistoquímicas. Os resultados obtidos evidenciaram que o tratamento com OncoTherad foi capaz de inibir a progressão tumoral do CBNMI em todos os períodos experimentais analisados, mostrando-se mais efetivo quando comparado à Cisplatina. Além disso uma intrínseca relação entre a imunexpressão de proteínas que atuam no controle do ciclo celular e a inibição da progressão tumoral pode ser observada. O tratamento com OncoTherad reduziu a imunorreatividade da proteína p53 citoplasmática, frequentemente associada à pior sobrevida global e piores prognósticos, e ainda aumentou a imunexpressão da proteína p21, ambas inibidoras do ponto de verificação G1/S do ciclo celular. Esses resultados nos permitem concluir que a inibição da progressão tumoral correlaciona-se com a modulação do microambiente através de eventos pontuais que inibem o crescimento e a progressão dos tumores vesicais. Sendo assim é possível posicionar o OncoTherad como uma nova e promissora alternativa no tratamento do CBNMI, pois atua modulando positivamente o microambiente tumoral através de postos chaves de regulação do ciclo celular.

Aprovação Comitê de Ética: CEUA 4324-1/2015 -IB/UNICAMP