

## Efeitos Histopatológicos e Moleculares da Associação entre Quimioterapia com 5-Fluorouracil e Suplementação com Probiótico no Tratamento de Tumores Colorretais Quimicamente Induzidos.

Stephanie Kussik de Almeida Leite\*, Sandra Cristina Genaro, Sabrina Karen Reis, Eduardo Augusto Rabelo Socca, Wagner José Fávoro

### Resumo

O presente estudo descreve os efeitos histopatológicos da quimioterapia com 5-Fluorouracil associada à suplementação probiótica no tratamento do câncer colorretal (CCR) induzido quimicamente em ratos, bem como o efeito dessa associação terapêutica na via de sinalização envolvendo PTEN e PI3K. Nossos resultados demonstraram que a indução do CCR com DMH foi efetiva e levou à ocorrência de lesões neoplásicas como adenocarcinoma e carcinoma *in situ* em 60% e 40% dos animais do grupo DMH, respectivamente. O tratamento isolado com 5-FU promoveu redução da agressividade das lesões neoplásicas, sendo que 100% dos animais apresentaram carcinoma *in situ*. Interessantemente, o tratamento isolado com probiótico inibiu a progressão tumoral em 40% dos animais. Os outros 60% apresentaram carcinoma *in situ* (40%) e adenocarcinoma (20%). O tratamento combinado com probiótico e 5-FU foi mais efetivo em reduzir a progressão e a agressividade das lesões neoplásicas, sendo que 40% dos animais apresentaram adenoma tubular (lesão pré-maligna) e 60% carcinoma *in situ*. Ainda, intensas imunorreatividades para PTEN foram verificadas nos animais que receberam tratamento simultâneo com probiótico e 5-FU em relação aos tratamentos isolados. Em contraste, as imunorreatividades para PI3K foram intensas nos animais do grupo DMH, moderadas nos grupos que receberam somente 5-FU ou probiótico, e fracas no grupo que recebeu a associação entre 5-FU e probiótico. Considerando os dados em conjunto, a associação entre probiótico e quimioterapia pode constituir uma alternativa terapêutica promissora para o CCR, uma vez que a resposta antitumoral foi efetiva com essa associação através da modulação da via de sinalização envolvendo PTEN e PI3K.

**Palavras-chave:** Câncer Colorretal, Alimento Funcional, Quimioterapia.

### Introdução

Considerado como a segunda causa de morte mais comum entre mulheres e a terceira mais prevalente em homens, a incidência do câncer colorretal (CCR) vem aumentando cada vez mais; aproximadamente um milhão de pessoas por ano são acometidas por este tipo de neoplasia<sup>1</sup>. Atualmente os tratamentos em vigência estão associados a uma gama de efeitos adversos importantes, incluindo os efeitos do tratamento com o quimioterápico 5-Fluorouracil (5-FU), o que acaba por motivar pesquisas por novas associações terapêuticas mais eficazes e que apresentem menos efeitos colaterais. Neste cenário, destaca-se o uso de probióticos como importante alternativa terapêutica para o CCR. Assim, os objetivos principais deste estudo foram caracterizar e comparar os efeitos histopatológicos da quimioterapia com 5-FU associada à suplementação probiótica no tratamento do CCR induzido quimicamente em ratos, bem como avaliar o efeito dessa associação terapêutica na via de sinalização envolvendo PTEN e PI3K.

### Resultados e Discussão

Para a indução do CCR, foram utilizados 40 ratos machos da linhagem Fischer 344, os quais foram divididos em 4 grupos: Grupo DMH (Câncer); Grupo DMH+5-FU; Grupo DMH+Probiótico (alimento funcional (*Lactobacillus acidophilus*, *L. paracasei*, *Bifidobacterium lactis*, *B. lactis* e *B. bifidum*) e; Grupo DMH+5-FU+Probiótico. Nossos resultados demonstraram que a indução do CCR com DMH foi efetiva e levou à ocorrência de lesões neoplásicas como adenocarcinoma e carcinoma *in situ* em 60% e 40% dos animais do grupo

DMH, respectivamente. O tratamento isolado com 5-FU promoveu redução da agressividade das lesões neoplásicas, sendo que 100% dos animais apresentaram carcinoma *in situ*. Interessantemente, o tratamento isolado com probiótico inibiu a progressão tumoral em 40% dos animais. Os outros 60% apresentaram carcinoma *in situ* (40%) e adenocarcinoma (20%). O tratamento combinado com probiótico e 5-FU foi mais efetivo em reduzir a progressão e a agressividade das lesões neoplásicas, sendo que 40% dos animais apresentaram adenoma tubular (lesão pré-maligna) e 60% carcinoma *in situ*. Ainda, intensas imunorreatividades para PTEN e fracas imunorreatividades para PI3K foram verificadas nos animais que receberam tratamento simultâneo com probiótico e 5-FU em relação aos tratamentos isolados.

### Conclusões

Considerando os dados em conjunto, a associação entre probiótico e quimioterapia pode constituir uma alternativa terapêutica promissora para o CCR, uma vez que a resposta antitumoral foi efetiva com essa associação através da modulação da via de sinalização envolvendo PTEN e PI3K.

### Agradecimentos

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

<sup>1</sup>Zhu, B.; Sun, Y.; Qi, L.; Zhong, R.; Miao, X. *Sci Rep.* 2015, 5, 8797.