MICRORNAS COMO POSSÍVEIS BIOMARCADORES DE NEFROTOXICIDADE INDUZIDA PELA CISPLATINA EM PACIENTES COM CANCER DE CABEÇA E PESCOÇO.

Thiago S. Cobaxo*, Julia C.F. Quintanilha, Maria A. Cursino, Pedro E.N.S. Vasconcelos, Larissa B. Bastos, Juliana M. Oliveira, Nadine G. Torso, Carmen S.P. Lima, Patricia Moriel.

Resumo

O tratamento mais efetivo para o câncer de cabeça e pescoço avançado consiste na radioterapia concomitante acisplatina. Entretanto, seu uso é limitado devido às suas toxicidades, destacando-se a nefrotoxicidade. O objetivo deste estudo foi avaliar microRNAs (miRNAs) como possíveis biomarcadores de nefrotoxicidade induzida por cisplatina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Trata-se de um estudo realizado no Ambulatório de Oncologia do Hospital das Clínicas/UNICAMP (CAAE: 65397517.7.0000.5404). Foram incluídos 12 pacientes com câncer de cabeça e pescoço que iniciaram tratamento com cisplatina (80-100mg/m² a cada 21 dias) e radioterapia. Foi realizado o sequenciamento de miRNAs plasmáticos de 6 pacientes com e 6 sem nefrotoxicidade induzida pela cisplatina, identificando os miRNAs-3168, -6125 e -4718 como possíveis biomarcadores de nefrotoxicidade induzida por cisplatina.

Palavras-chave:

Câncer de cabeça e pescoço, cisplatina, microRNAs.

Introdução

A quimioterapia baseada em cisplatina é indicada para câncer de cabeça e pescoço¹, mas seu uso é limitado devido às suas toxicidades, principalmente a nefrotoxicidade. Há uma necessidade de identificação de novos biomarcadores de nefrotoxicidade, uma vez que os marcadores tradicionais são pouco sensíveis e inespecíficos². Este estudo teve como objetivo avaliar miRNAs como possíveis biomarcadores de nefrotoxicidade induzida por cisplatina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Resultados e Discussão

Foram incluídos 12 pacientes com câncer de cabeça e pescoço que iniciaram tratamento com cisplatina (80-100mg/m² a cada 21 dias) e radioterapia no Ambulatório de Oncologia do Hospital das Clínicas/UNICAMP. Foi coletado sangue antes (basal) e depois de 5 dias (D5) do início da quimioterapia para medição de creatinina sérica e *clearance* de creatinina e posterior classificação em graus de acordo com os Critérios Comuns de Toxicidade (CTCAE - versão 4)³. Do total de pacientes, 6 apresentaram nefrotoxicidade (grau de creatinina sérica ≥ 2 no D5) e 6 não apresentaram nefrotoxicidade (grau de creatinina sérica = 0 no D5) (Tabela 1).

Tabela 1- Valores de creatinina sérica e *clearance* de creatinina dos pacientes utilizados para montagem de bibliotecas de microRNAs (média $\pm$ desvio padrão).

	Creatinina sérica (mg/dL) média $\pm$ desvio padrão	
	Basal	D5
Grupo controle	0,93 $\pm$ 0,16	0,94 $\pm$ 0,19
Grupo com nefrotoxicidade	0,72 $\pm$ 0,09	3,39 $\pm$ 1,95
	Clearance de creatinina (mL/min) média $\pm$ desvio padrão	
	Basal	D5
Grupo controle	70,20 $\pm$ 20,93	69,72 $\pm$ 21,92
Grupo com nefrotoxicidade	97,62 $\pm$ 37,01	25,85 $\pm$ 10,46

As extrações de miRNA foram realizadas com o miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen, CatNo./ID: 217184). A montagem das bibliotecas foi realizada utilizando o QIAseq™ miRNA Library Kit (Qiagen, CatNo./ID: 331502), e o posterior sequenciamento com o MiSeq Reagent Kit v3, 150-cycle (Illumina, MS-102-3001). *deSEQ* foi utilizado como método de normalização e um "foldchange" (FC) >5 foi considerado como valor de corte para seleção dos miRNAs diferentemente expressos entre o grupo controle e o grupo com nefrotoxicidade. Os miRNAs que atendiam esse requisito estão mostrados na Tabela 2.

Tabela 2- Resultado dos miRNAs diferentemente expressos em relação ao grupo controle.

miRNA	FoldChange (FC)	p-Valor
miR-3168	8,08	1,98 ⁻⁸
miR-4718	5,12	6,30 ⁻⁵
miR-6125	5,31	4,24 ⁻⁵

Conclusões

Este estudo preliminar forneceu evidências de que os miRNAs-3168, -6125 e -4718 podem ser possíveis biomarcadores plasmáticos de nefrotoxicidade induzida pela cisplatina em pacientes com câncer. Novos estudos devem ser realizados a fim de validar nossos resultados.

Agradecimentos

Ao CNPq, CAPES e a FAPESP pelo financiamento do projeto, a todos do laboratório CLIPHAR e a todos os pacientes que aceitaram participar da pesquisa.

1- Mavichak V, Coppin CM, Wong NL, Dirks JH, Walker V, Sutton RA. Renal magnesium wasting and hypocalciuria in chronic cis-platinum nephropathy in man. ClinSci (Lond). 1998; 75(2):203-7.

2- Herrera-Peréz Z, Gretz N, Dweep H. A comprehensive review on the genetic regulation of cisplatin-induced nephrotoxicity. Curr Genomics. 2016; 17:279-293

3- U.S Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). U.S Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, (2010) Version 4.0.