

Ausência da Nos2 associada à redução na profundidade de invasão do carcinoma de células escamosas bucal em camundongos tratados com 4NQO

Absence of inducible nitric oxide synthase is associated to reduced depth of invasion of oral squamous cell carcinomas in 4NQO-treated mice

Mikaelly Kuetrim Ribeiro Borges¹

Marília Colucci Pereira¹

Anaíra Ribeiro Guedes Fonseca Costa¹

Débora de Oliveira Santos¹

Sérgio Vitorino Cardoso¹

Paulo Rogério de Faria²

Adriano Mota Loyola¹

¹Departamento de Patologia Oral e Maxilofacial da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

²Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

Categoria: Pesquisa original

Eixo temático: Patologia Oral e Maxilofacial

1 Introdução e justificativa

O óxido nítrico é uma molécula gasosa, tal qual seu papel foi identificado em uma variedade de condições fisiológicas e patológicas, incluindo o câncer, no qual parece atuar alternadamente como agente promotor e agente inibidor de tumores. Durante as múltiplas etapas da carcinogênese bucal, estudos têm demonstrado que a expressão de marcadores relacionados ao óxido nítrico parece aumentar. A carcinogênese experimental em modelos animais surge, portanto, como um método que permite a investigação da participação do óxido nítrico e das enzimas óxido nítrico sintases (NOSs) em diferentes etapas do desenvolvimento tumoral dentro de condições

controladas, considerando também as variadas interações celulares existentes no organismo e possibilitando a proposição de vias de sinalização relacionadas a esse fenômeno. Até o presente momento, uma quantidade ínfima de estudos desta natureza foram desenvolvidos.

2 Objetivo

O intuito desse estudo foi avaliar a influência da óxido nítrico sintase induzível (Nos2) na carcinogênese oral, analisando a incidência e características clinicopatológicas de lesões epiteliais observadas na língua em camundongos Nos2^{+/+} (selvagem) e Nos2^{-/-} (knockout) tratados com N-óxido de 4-nitroquinolina (4NQO).

3 Materiais e métodos

Nossa unidade experimental consistiu em camundongos machos *Mus musculus* de duas linhagens diferentes: C57BL/6J (tipo selvagem, Nos2^{+/+}) e B6.129P2-Nos2^{tm1Lau/J} (knockout, Nos2^{-/-}). Uma solução de N-óxido de 4-nitroquinolina a 50ug/mL foi administrada na água de beber de 31 camundongos, sendo 15 Nos2^{+/+} e 16 Nos2^{-/-}, por 16 semanas, e os resultados foram comparados com grupos de controle (n=15) tratados com propilenoglicol após um período de observação de 8 semanas. As línguas foram avaliadas quanto à incidência de lesões macroscópicas e microscópicas. Os dados coletados incluíram o número, localização e características histológicas das lesões observadas, incluindo grau de displasia, padrão de crescimento, diferenciação tumoral e profundidade de invasão. Os procedimentos experimentais foram aprovados pela Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEUA-UFU, registro nº 100/18).

4 Resultados

Com esse modelo misto, foi possível analisar a influência da ausência de óxido nítrico sintase induzível nas características clinicopatológicas das lesões epiteliais induzidas por N-óxido de 4-nitroquinolina (4NQO). Lesões macroscópicas foram observadas na língua de 69,2% (n=9/13) dos camundongos Nos2^{+/+} e 75% (n=12/16) dos camundongos Nos2^{-/-}. Elas ocorreram principalmente na parte posterior da língua dos camundongos Nos2^{-/-} (55,6%) e na parte anterior do dorso dos camundongos Nos2^{+/+} (45,5%), consistindo em carcinoma de células escamosas (44,4% em Nos2^{-/-} e 41,7% em Nos2^{+/+}) e papiloma escamoso (38,9% e 41,7%, respectivamente). Todos os animais tratados que não apresentaram alterações no exame macroscópico tinham lesões microscópicas no epitélio. No entanto, as diferenças observadas foram restritas à profundidade de invasão do carcinoma de células escamosas, que foi significativamente menor em camundongos Nos2^{-/-}. A mediana da profundidade de invasão nos cânceres dos animais Nos2^{+/+} e Nos2^{-/-} foi de 233,5µm (933,3) e 142,6 µm (458,7), respectivamente, uma diferença significativa (p=0,0184).

5 Conclusão

A ausência de óxido nítrico sintase induzível não afeta a incidência de lesões epiteliais induzidas por carcinógenos, mas reduz a invasividade tumoral do câncer de boca.

Descritores: carcinogênese; óxido nítrico; invasividade neoplásica.

Financiamento: Este projeto recebeu suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig), registro #3020/21, do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), registro 409081-21-3, e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), registro 001.

Número de aprovação CEP: nº 100/18

Referências

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
2. Chaffer CL, Weinberg RA. How does multistep tumorigenesis really proceed? *Cancer Discov*. 2015 Jan;5(1):22-4. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0788.
3. Moncada S, Higgs EA. Endogenous nitric oxide: physiology, pathology and clinical relevance. *Eur J Clin Invest*. 1991 Aug;21(4):361-74. doi: 10.1111/j.1365-2362.1991.tb01383.x.
4. Muntané J, la Mata MD. Nitric oxide and cancer. *World J Hepatol*. 2010 Sep 27;2(9):337-44. doi: 10.4254/wjh.v2.i9.337.
5. Silva Servato JP, Ueira Vieira C, de Faria PR, Cardoso SV, Loyola AM. The importance of inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine as prognostic markers for oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2019 Nov;48(10):967-975. doi: 10.1111/jop.12942. Epub 2019 Oct 13.

Autor de Correspondência:
Adriano Mota Loyola
loyolaam@gmail.com