

Correlação entre profundidade de invasão e alterações no perfil hematológico de camundongos *Nos2*^{-/-} tratados com 4NQO

*Depth of invasion in *Nos2*-knockout mice correlated to alterations in hematological profile following 4NQO treatment*

Marília Colucci Pereira¹

Mikaelly Kuetrim Ribeiro Borges¹

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

A análise do sangue periférico é uma técnica não invasiva e de baixo custo que possui relevância diagnóstica para muitas doenças, incluindo o câncer de boca. O carcinoma de células escamosas bucal (CCEB) é uma neoplasia maligna que se origina do epitélio de revestimento da mucosa oral e representa 90% de todas as malignidades que podem acometer a boca, sendo o sexto tumor mais frequente no mundo. Para cada ano do triênio 2023-2025, está prevista a incidência de 15.200 novos casos de câncer de boca. Este tipo de câncer apresenta, em geral, elevada taxa de morbidade e mortalidade, sendo que 70% dos pacientes diagnosticados no país já se encontra em

estágio avançado e menos de 60% sobrevive por mais de cinco anos. O óxido nítrico (NO) é um composto químico inorgânico que possui atuação dupla na atividade tumoral, agindo alternativamente pró e contra. As funções biológicas desse composto variam segundo a isoforma da enzima que o sintetizou e a localização da mesma em diferentes tecidos e compartimentos celulares. No organismo, o NO é sintetizado pela família das enzimas óxido nítrico sintases (NOS): neuronal (nNOS), induzível (iNOS) e endotelial (eNOS). A iNOS, especificamente, é uma isoforma independente de cálcio, codificada pelo gene *Nos2* localizado no cromossomo 17q35-17q1122. O percentual de CCEB positivos para iNOS variam entre 54 e 87% na literatura. Embora não esteja presente em todos os casos, a expressão protéica e gênica de iNOS no CCEB parece ocorrer principalmente nas margens tumorais, fronts de invasão e apresenta correlação significativa com a presença de metástase linfonodal. A carcinogênese experimental em modelos animais surge como um método que permite a investigação da participação do NO e das NOSs nas variadas interações celulares existentes no organismo, possibilitando a proposição de vias de sinalização relacionadas a esse fenômeno.

2 Objetivo

Este estudo tem como propósito avaliar a influência da *Nos2* em parâmetros sanguíneos periféricos e biomarcadores inflamatórios sistêmicos durante a carcinogênese oral em roedores.

3 Materiais e métodos

Uma solução de 50ug/mL do carcinógeno N-óxido de 4- nitroquinolina (4NQO) foi fornecida para 15 C57BL/6J (*Nos2*^{+/+}) e 16 B6.129P2- *Nos2*^{tm1Lau/J} (*Nos2*^{-/-}) por 16 semanas. Os animais

foram acompanhados por 8 semanas após o tratamento, então amostras de sangue e línguas foram coletadas para análises hematológicas e histopatológicas.

4 Resultados

Diferenças foram encontradas em muitos parâmetros sanguíneos. A profundidade de invasão (POI) dos CCEB nos Nos2^{-/-} foi mais baixa do que nos Nos2^{+/+} ($p=0.009$), e foram encontradas fortes correlações entre POI e contagem de neutrófilos ($\rho=-0.68$, $p=0.017$), contagem de linfócitos ($\rho=0.72$, $p=0.011$), razão neutrófilo-linfócito ($\rho=-0.65$, $p=0.025$), razão plaqueta-linfócitos ($\rho=-0.73$, $p=0.013$), e índice imunidade- inflamação sistêmico ($\rho=-0.67$, $p=0.037$) nos camundongos Nos2^{-/-}.

5 Conclusão

Em suma, Nos2 parece ter um importante papel na invasão e progressão CCEB, que podem estar associadas a alterações nas dinâmicas celulares imuno-inflamatórias evidenciadas pelo sangue periférico e biomarcadores inflamatórios sistêmicos.

Descritores: carcinogênese; óxido nítrico; biomarcadores; hematologia.

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 da aprovação da Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEUA-UFU): 100/18

Referências

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

2. Chaffer CL, Weinberg RA. How does multistep tumorigenesis really proceed? *Cancer Discov*. 2015;5(1), 22-24. 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. PMID: 1718757.

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. PMID: 21161018; PMCID: PMC2999298.

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. PMID: 31379002.

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