

## IMPACTOS DO USO DE QUERCETINA NO EPITÉLIO PROSTÁTICO DE RATOS INDUZIDOS A CARCINOGENESE EXPERIMENTAL COM DMH

Jordanna Beatriz Vitória Parras de Britto (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Jaqueline de Carvalho Rinaldi, Andrelson Wellington Rinaldi (Orientador), e-mail: awrinaldi@uem.br

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Exatas e da Terra/  
Departamento de Química. Área de avaliação: Química / Subárea: Química Inorgânica

**Palavras-chave:** Probiótico. Câncer de Próstata. Morfologia.

### RESUMO

A quercetina é um pré-biótico com efeito anti-inflamatório, antioxidante e antiproliferativo. Porém, o impacto do seu uso ainda não foi avaliado na próstata. Assim, este trabalho investigou os efeitos da quercetina no epitélio prostático de ratos submetidos à carcinogênese experimental com dimetilhidrazina (DMH). Para isso, ratos *Wistar* (n=6) foram randomizados nos grupos: controle (CTR); ou submetido à carcinogênese experimental (C); ou submetido à carcinogênese e tratado com quercetina microencapsulada na dose de 10 mg/Kg (CQ) via gavagem. A carcinogênese foi incitada com 40mg/Kg de 1,2-dimetilhidrazina (DMH) via intraperitoneal, duas vezes por semana, durante 2 semanas. No 112º dia do experimento, os animais foram submetidos a eutanásia, a próstata dissecada, pesada, fixada, diafanizada e incluída em parafina. Cortes semi-seriados de 5µm de espessura foram corados com hematoxilina e eosina para análises morfológicas. Não foi observado grandes diferenças morfológicas entre os grupos. O DMH aumentou a altura epitelial mas a quercetina foi eficiente em recuperar este parâmetro. Houve diminuição numérica de mastócitos no grupo CQ em relação ao CTR sugerindo um efeito modulador da quercetina sobre a população celular. O desenvolvimento deste estudo permitiu observar efeito positivo da quercetina em controlar a atividade epitelial bem como modular a quantidade de mastócitos.

### INTRODUÇÃO

O sistema reprodutor masculino é constituído pelo testículo (gônadas), epidídimo, vias genitais, glândulas acessórias (vesículas seminais, próstata e glândulas bulbouretrais) e pênis. Dentre as principais funções, destacam-se a produção de sêmen e hormônios. A próstata secreta 30-40% do líquido seminal, contribuindo

para o volume do sêmen, além de auxiliar na viabilidade espermática (JUNIOR et al., 2015).

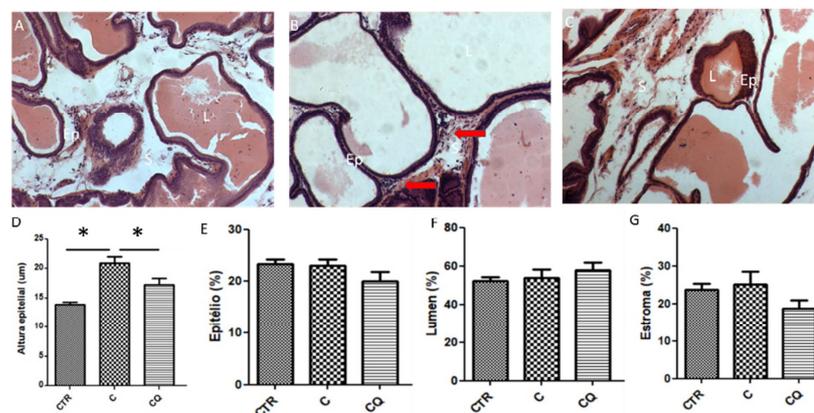
Experimentos envolvendo modelos de indução de neoplasias podem ser *in vivo* ou *in vitro*. A dimetilhidrazina (DMH) é considerada um agente pró-cancerígeno capaz de estimular a proliferação celular e a angiogênese (POPA; GROZESCU, 2017). A quercetina tem sido investigada como coadjuvante em tratamentos de quimio ou radioterapia. Ela é um prebiótico considerado flavonoide dietético, com efeitos antiproliferativos (MANDAIR et al., 2014). Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a histologia do epitélio prostático de ratos submetidos à carcinogênese experimental com 1,2-dimetilhidrazina (DMH) e expostos ao uso de quercetina (SHREE et al., 2022).

## MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA-UEM) sob o protocolo de número 1126010419. O desenho experimental utilizou 18 ratos machos *Wistar (Rattus norvegicus)* variedade *albinus*, provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá (UEM) e com peso corporal variando entre 200 a 240 g. O experimento ocorreu do dia 53 ao 112 de vida dos animais. Os ratos foram randomizados em 3 grupos, sendo: Grupo controle (GC); Grupo submetido à carcinogênese experimental (GCR) pela administração de 40 mg/Kg de 1,2-dimetilhidrazina (DMH) via intraperitoneal, duas vezes por semana, por 2 semanas; e GCR tratado com quercetina microencapsulada (GCRQ) na dose de 10 mg/Kg diariamente via gavagem. No 112º dia os animais foram submetidos à eutanásia, a próstata) foi dissecada, pesada, fixada em Methacarn (70% metanol + 20% ácido acético + 10% clorofórmio) por 5 horas em temperatura ambiente. Posteriormente, ela foi diafanizada com xilol e incluída em parafina líquida. Cortes transversais com 5 µm de espessura foram realizados em micrótomo rotativo. Cada lâmina histológica contendo 4 cortes semi-seriados foram submetidos às técnicas de coloração com Hematoxilina e Eosina (HE) para as morfometrias glandulares; e Azul de Toluidina para quantificação dos mastócitos residentes. As fotomicrografias foram capturadas com câmera de alta resolução (CoolSNAP-Pro cf, Media Cybernetics®) acoplada ao microscópio de luz (Olympus BX50® - Minato – Ku, Japão) e transferidas para um computador. As morfometrias foram realizadas em software Image Pro-plus® versão 4.5.0. Os resultados quantitativos foram submetidos a análise estatística por meio do software GraphPad Prism® 8 (Copyright GraphPad Software, Inc.), cujo teste utilizado foi o ANOVA com pós-teste de Tukey, sendo o nível de significância estabelecido por  $p < 0,05$ .

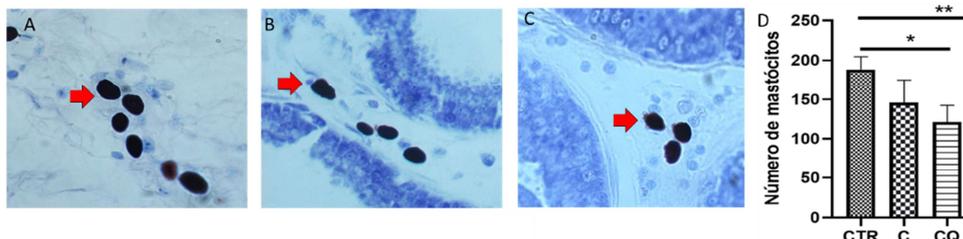
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação morfológica demonstrou que as próstatas de todos os grupos foram constituídas pelos compartimentos epitelial, estromal e luminal. Apesar de pequenas diferenças estruturais, o uso do DMH não alterou a histoarquitetura glandular (Fig. 1A-C). Também foi evidenciado que o DMH aumentou a altura epitelial e que a quercetina foi eficiente em recuperar este parâmetro (Fig. 1D), uma vez que o grupo CQ não apresentou diferença estatística em relação ao controle.



**Figura 1.** (A-C) fotomicrografias coradas em hematoxilina e eosina evidenciando morfologia prostática em 400x. Grupo controle ou CTR (A), grupo exposto ao carcinógeno DMH ou grupo C (B) e grupo tratado com quercetina microencapsulada CQ (C); L, lúmen; S, estroma; Ep, epitélio prostático; Barra = 50µm. (D) Gráfico ilustrando resultado quantitativo de altura epitelial. (E-F-G) Gráficos ilustrando o resultado da proporção comparativa dos compartimentos epitelial (E), luminal (F) e estromal (G) da próstata.\* indica  $p < 0,05$ ,  $N = 6$  animais/grupo.

Na mensuração da proporção entre os três compartimentos glandulares pelo método de Weibel, não houve diferença estatística entre os grupos; embora o estroma apresentou-se levemente aumentado e com presença de infiltrado inflamatório no grupo C. Também notou-se maior concentração de mastócitos próximo aos focos inflamatórios (Fig. 2). A análise quantitativa revelou diminuição numérica de mastócitos no grupo CQ em relação ao CTR, sugerindo um efeito modulador da quercetina sobre a população de mastócitos no tecido estudado, indicando seu potencial papel na resposta inflamatória associada à carcinogênese experimental.



**Figura 2.** (A-C) fotomicrografias coradas em azul de toluidina evidenciando mastócitos (setas) no estroma prostático. Grupo controle ou CTR (A), grupo exposto ao carcinógeno DMH ou C (B), grupo C tratado com quercetina ou CQ (C); Barra = 50um. (D) Gráfico ilustrando resultado quantitativo de mastócitos por grupo experimental. \*indica  $p < 0,05$ ; N=6 animais/grupo.

## CONCLUSÕES

O desenvolvimento deste estudo permitiu observar que o protocolo de DMH utilizado não foi suficiente para indução de lesões neoplásicas. Também foi constatado efeito positivo da quercetina em controlar a atividade epitelial bem como modular a quantidade de mastócitos. Mais estudos são necessários para investigar as vias moleculares ativadas pela quercetina e assim mapear seus efeitos intracelulares.

## AGRADECIMENTOS

Fundação Araucária, UEM, CNPQ, Rinaldi Research Group.

## REFERÊNCIAS

POPA, F.; GROZESCU, T. Prostate cancer between prognosis and adequate/proper therapy. *J. Med. Life*, Bucarest, v. 10, n. 1, p. 5-12, 2017.

JUNIOR, A. J. B.; et al. Câncer de próstata: Métodos de diagnóstico, prevenção e tratamento. *BJSCR*, Salvador, v. 10, n. 3, p. 40-46, 2015.

MANDAIR, D.; et al. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. *Nutrition & Metabolism*, London, v. 11, n. 1, p. 30, 2014.

SHREE, A.; et al. Hesperetin alleviates DMH induced toxicity via suppressing oxidative stress and inflammation in the colon of Wistar rats. *Environ. Toxicol.*, Hoboken, v. 37, n. 9, p. 2153-2166, 2022.