

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DA MELATONINA SOBRE AS CÉLULAS IMUNORREATIVAS A SEROTONINA NA MUCOSA ILEAL DE RATOS PORTADORES DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS

Eduarda Barbieri Silva (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Lídia Rodrigues Cicero (Coorientadora), Jacqueline Nelisis Zanoni (Orientadora). E-mail: jnzanoni@uem.br

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Biológicas, Maringá, PR.

Ciências Biológicas, Morfologia/ Histologia

Palavras-chave: Anti-inflamatório; Câncer; Intestino.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a administração da melatonina na prevenção de alterações da população de células imunorreativas à serotonina (5HT-IR) na mucosa ileal de ratos portadores de carcinoma pulmonar de células não pequenas. **Metodologia:** Vinte e quatro ratos adultos machos Wistar (*Rattus norvegicus*) foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos, contendo 6 animais cada: controle (C), controle tratados com melatonina 10 mg/kg (CM), animais inoculados com células tumorais A549 (A) e animais inoculados com células tumorais A549 tratados com melatonina 10 mg/kg (AM). Os animais dos grupos A e AM receberam inoculação de 1×10^7 células tumorais do carcinoma pulmonar de células não pequenas (linhagem A549). Ao final de 14 dias de período experimental, foi coletado aproximadamente 2 cm do íleo de cada animal para imunomarcagem das células 5HT-IR e posterior quantificação na mucosa ileal. **Resultados:** Na quantificação das células 5HT-IR nos vilos, o grupo CM apresentou uma redução de 9,99% (vs C, $p < 0,05$), enquanto o grupo A mostrou um aumento de 8,25% (vs C, $p < 0,05$). Já o grupo AM apresentou uma redução de 21,34% (vs A, $p < 0,05$). Na quantificação das células 5HT-IR nas criptas, o grupo AM demonstrou um aumento de 22,09% (vs A, $p < 0,05$). **Conclusão:** A melatonina exerceu efeito protetor sobre a população de células 5HT-IR na mucosa ileal de ratos com câncer, porém reduziu a população celular em ratos saudáveis. Diante disso, são necessários mais estudos para melhor compreensão dos efeitos da melatonina em condições fisiológicas e no câncer.

INTRODUÇÃO

O câncer se demonstra como uma patologia em ascensão, com previsão de mais de 35 milhões de novos casos até 2050, segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2024). Dentre os mecanismos de ação da doença, a inflamação tecidual promove a progressão de neoplasias através da produção de citocinas pró-inflamatórias que estimulam a angiogênese e o crescimento tumoral (COUSSENS e WERB, 2002). O estresse oxidativo, é também um mecanismo patológico que

promove a progressão tumoral, uma vez que a síntese excessiva de espécies reativas ao oxigênio (ERO) está relacionada a imunossupressão e danos celulares (VICENTINI et al., 2016).

A melatonina é um hormônio já apontado na literatura como um agente promissor para os tratamentos de tumores. Isso porque possui uma ação antioxidante, anti-inflamatória e anti-tumoral, fomentando proteção celular e prevenção no desenvolvimento de neoplasias (FERLAZZO et al., 2020).

No desenvolvimento tumoral, os vilos e criptas da mucosa intestinal podem sofrer alterações estruturais, ocasionando danos celulares que geram alterações no controle da motilidade e secreção intestinal (MARTINS et al., 2016; VICENTINI et al., 2016). Desta forma o objetivo do trabalho foi avaliar o efeito da melatonina na prevenção de alterações na população de células 5HT-IR da mucosa ileal de ratos portadores do carcinoma pulmonar de células não pequenas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os procedimentos realizados neste estudo seguiram os princípios éticos da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL) e aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA-UEM) sob o protocolo nº 6607180723. Foram usados neste projeto 24 ratos adultos machos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*), variedade *albinus*, divididos em 4 grupos experimentais: controle (C), controle administrados com melatonina 10 mg/kg (CM), inoculados com células tumorais A549 (A), e inoculados com células tumorais A549 administrados com melatonina 10 mg/kg (AM).

Ao final de 14 dias de período experimental, os animais foram eutanasiados, resultando na coleta de aproximadamente 2 cm do íleo de cada animal para realização da técnica imunohistoquímica para marcação das células 5HT-IR na mucosa do íleo.

A quantificação celular foi realizada a partir da contagem da população de células 5HT-IR em 30 vilos e 30 criptas por animal, utilizando o software Image-Pro® Plus versão 4.5. Os resultados foram submetidos ao delineamento em blocos e pós teste de Fisher com nível de significância de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A quantificação das células 5HT-IR nos vilos, o grupo CM apresentou uma redução de 9,99% (vs C, $p < 0,05$), enquanto o grupo A mostrou um aumento de 8,25% (vs C, $p < 0,05$). Já o grupo AM apresentou uma redução de 21,34% (vs A, $p < 0,05$). Na quantificação das células 5HT-IR nas criptas, o grupo AM apresentou um aumento de 22,09% (vs A, $p < 0,05$) (Figura 1).

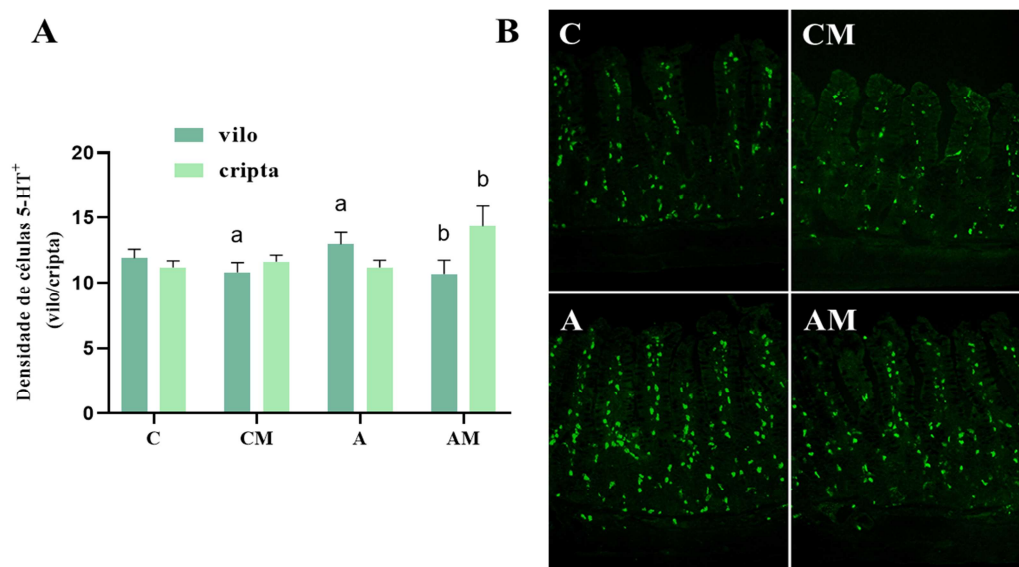


Figura 1. Resultado referente a quantificação de células 5-HT-IR (A), fotomicrografias representativas (B) de células 5HT-IR na mucosa do íleo. Grupos de ratos: controle (C), controle administrados com melatonina 10 mg/kg (CM), portadores de carcinoma pulmonar de células não pequenas (A) e portadores de carcinoma pulmonar de células não pequenas administrados com melatonina 10 mg/kg (AM). Barra de escala= 50 µm.

No presente estudo, a população de células 5HT-IR apresentou alterações na densidade. O grupo de animais controle administrados com melatonina (CM) apresentou uma redução no número de células 5HT-IR nos vilos. Embora haja poucos relatos na literatura, uma possível ação pró-oxidante pode ter sido desencadeada pela molécula (FERLAZZO et al., 2020). O grupo de animais portadores de carcinoma pulmonar de células não pequenas (A) demonstrou uma redução na quantidade de células 5HT-IR, onde essa alteração provavelmente ocorreu devido ao desequilíbrio entre as defesas antioxidantes do organismo e os radicais livres derivados do estresse oxidativo promovido pela progressão tumoral ocasionando morte celular (VICENTINI et al., 2016). Já o grupo de animais portadores de carcinoma pulmonar de células não pequenas administrados com melatonina (AM), tiveram um aumento na população de células 5HT-IR demonstrando que a melatonina exerceu um efeito protetor na população de células 5HT-IR em ratos com câncer. As células 5HT-IR são essenciais para o funcionamento intestinal, pois secretam a serotonina, uma molécula multifacetada que assegura a homeostase orgânica do órgão, tendo uma ação crucial na motilidade, secreção intestinal, ativação de nervos sensoriais extrínsecos, e também na regulação do processo inflamatório intestinal (VEDOVATO et al., 2014). Portanto, a redução de células 5HT-IR altera a saúde intestinal, onde a melatonina pode apresentar-se como uma alternativa terapêutica para preservação dessa população em distúrbios gastrointestinais.

CONCLUSÕES

A melatonina exerceu um efeito protetor sobre a população de células 5HT-IR mucosa ileal, de ratos com câncer, porém reduziu a população celular em ratos saudáveis. Diante disso, mais estudos são necessários para uma melhor compreensão dos efeitos da melatonina sobre condições fisiológicas e no câncer.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à minha orientadora Profa. Dra. Jacqueline Nelisis Zanoni, pela oportunidade de poder fazer parte da equipe do laboratório de Plasticidade Neural Entérica. Também sou grata à Dr.^a Lídia Rodrigues Cicero pela presença e orientação decorridos no projeto vigente. Agradeço também o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), junto à Fundação Araucária, pelo incentivo financeiro promovido no decorrer do presente projeto.

REFERÊNCIAS

COUSSENS, L.; WERB, Z. Inflammation and cancer. **Nature**, v.420, n.6917, p.860-867, 2002;

FERLAZZO, N. et al. Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century?. **Antioxidants**, v.9, n.11, p.1088, 2020

MARTINS, H. A. et al. Supplementation with L-glutamine prevents tumor growth and cancer-induced cachexia as well as restores cell proliferation of intestinal mucosa of Walker-256 tumor-bearing rats. **Amino Acids**, v. 48, n. 12, p. 2773–2784, 18 ago. 2016.

Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Carga global de câncer aumenta em meio à crescente necessidade de serviços. PAHO, 2024. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/1-2-2024-carga-global-cancer-aumenta-em-meio-crescente-necessidade-servicos>>. Acesso em: 8 de agosto de 2024.

VEDOVATO, K. et al. O eixo intestino cérebro e o papel da serotonina. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, v. 18 n. 1, p. 33-42, jan./abr. 2014.

VICENTINI, G. E. et al. Experimental Cancer Cachexia Changes Neuron Numbers and Peptide Levels in the Intestine: Partial Protective Effects after Dietary Supplementation with L-Glutamine. **PLOS ONE**, v. 11, n. 9, p. e0162998–e0162998, 16 set. 2016.