

Uso de Nanopartícula Lipídica como Veículo do Quimioterápico Docetaxel no Tratamento da Aterosclerose Induzida em Coelhos

BIANCA MENEGHINI GOMES

Orientador: Prof. Dr. Raul Cavalcante Maranhão
Programa de Cardiologia

RESUMO

Meneghini C. B. *Uso de nanopartícula lipídica como veículo do quimioterápico docetaxel no tratamento da aterosclerose induzida em coelhos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.*

Considerada como uma nova estratégia no direcionamento de fármacos para tecidos lesionados, a LDE é uma nanopartícula lipídica que se concentra em locais inflamatórios com altas taxas de proliferação celular, como lesões ateroscleróticas, e é usada em modelos experimentais e no homem. Docetaxel (DTX), agente quimioterápico antiproliferativo, ainda não foi explorado no tratamento da aterosclerose. Coelhos New Zealand brancos machos foram alimentados com ração enriquecida com 1% de colesterol para induzir aterosclerose ao longo do período experimental de 8 semanas. Após 4 semanas, os animais foram tratados semanalmente com LDE-DTX (n =9) com dose de 1mg/kg e.v. ou apenas com LDE (grupo Controle, n =9). O consumo de ração e os perfis lipídico, hematológico e ponderal foram avaliados durante o protocolo nos tempos basal, 4 semanas e final. Após a eutanásia, foram realizadas análises morfológicas e Western blot das aortas. Como esperado, o colesterol total aumentou aproximadamente 42 vezes em ambos os grupos quando comparados os períodos basal e final. Houve diminuição no número de hemácias entre os períodos basal e final em ambos os grupos, aparentemente não relacionada ao tratamento. Os animais não apresentaram toxicidade renal e hepática. A área de lesão macroscópica nas aortas do grupo LDE-DTX foi aproximadamente 80% menor em relação ao Controle e a área de placa na região do arco aórtico

foi 86% menor no grupo tratado com LDE-DTX quando comparado ao Controle. Em relação aos fatores inflamatórios, a expressão proteica de CD68 foi 64% menor no grupo tratado com LDE-DTX quando comparado ao grupo Controle. MCP-1 foi 84% menor no grupo tratado com LDE-DTX e o TNF- α foi 44% menor no grupo tratado, quando comparados ao grupo Controle. A expressão proteica de interleucina IL-1 β e do NF κ B foram cerca de 60% menores no grupo tratado assim como a IL-6, que foi 79% menor, ambos comparados ao grupo Controle. O fator de von Willebrand foi cerca de 30% menor no grupo tratado com LDE-DTX comparado ao Controle. Os fatores próapoptóticos apresentaram menor expressão no grupo LDE-DTX: a caspase 3 foi 82% menor em comparação ao Controle, caspase 9 e Bax, cerca de 50% menor que o controle bem como o fator anti-apoptótico Bcl-2. A expressão proteica dos colágeno I e III também foi menor no grupo LDE-DTX. Comparados ao controle, a expressão proteica de MMP-2 e MMP-9 foram cerca de 70% menores no grupo LDE-DTX. O marcador de proliferação celular PCNA foi 41% menor no grupo LDE-DTX em comparação com o grupo Controle. O tratamento com a associação LDE-DTX mostrou-se eficaz, uma vez que os coelhos tratados apresentaram uma área menor da lesão aterosclerótica, menor inflamação, morte celular e proliferação na aorta quando comparado ao grupo Controle.

Descritores: Aterosclerose, proliferação celular, inflamação, antineoplásicos, nanopartículas, lípidos, coelhos.