

Efeito do Exercício Físico e da Dieta Hiperlipídica em Linfócitos Periféricos em um Modelo de Melanoma

Vinicius Leonardo Sousa Diniz^{1*}, Cesar Miguel Momesso², André Luis Lacerda Bachi³, Laiane Cristina Dos Santos¹, Tamara Ghazal¹, Gabriela Andrade Catão¹, Lucas Lima Da Silva¹, Sandro Massao Hirabara³, Tania C. Pithon-Curi³, Renata Gorjão³.

¹ Aluno de Iniciação Científica, ²Doutorando, ³ Pesquisador Doutor do Programa de Pós-graduação em Ciências do Movimento Humano, Universidade Cruzeiro do Sul, Brasil.

*E-mail: viniciusleo_diniz@hotmail.com

Células Th1, inflamação, células B16F10

Introdução

O melanoma é um tipo de tumor cuja incidência, em torno de 4,1% ao ano (mais de 80.000 novos casos), tem aumentado drasticamente nos últimos 50 anos. Devido à sua intrínseca natureza agressiva, o melanoma é classificado como um importante problema de saúde mundial. O aumento do tecido adiposo levando à obesidade promove alterações na função de células do sistema imune, causando o desenvolvimento da inflamação crônica e favorecendo o surgimento de doenças relacionadas, como o câncer. Trabalhos já mostraram que um ambiente inflamatório pode favorecer o crescimento do melanoma. Neste sentido, o exercício físico moderado é uma ferramenta interessante neste controle, pois promove melhora das funções dos leucócitos e contribui para o reestabelecimento das funções do tecido adiposo. No entanto, nenhum trabalho mostrou o efeito do exercício físico na modulação da diferenciação periférica de linfócitos de camundongos obesos durante o processo de desenvolvimento e estabelecimento do melanoma.

Baseado nestas considerações, o objetivo deste estudo será avaliar as modulações na função de linfócitos em animais submetidos à dieta hiperlipídica e exercício moderado em um modelo de melanoma.

Resultados e Discussão

Métodos: Inicialmente, 40 camundongos fêmeas da linhagem C57BL-6 foram divididos em quatro grupos: 1) Dieta Hiperlipídica (HL); 2) Dieta Hiperlipídica + Exercício Moderado (HLE); 3) Dieta Normolipídica (NL) e 4) Dieta Normolipídica + Exercício Moderado (NLE). Após oito semanas de tratamento dos animais com as dietas e aplicação do protocolo de exercício moderado foi realizada a indução do melanoma com dose tumorigênica de células da linhagem B16F10 (1×10^6 células) em 5 animais de cada grupo. Nos outros 5 animais, foi realizada a aplicação do mesmo volume de PBS estéril (controle do melanoma).

Inicialmente, avaliou-se a sobrevida e crescimento tumoral, ingestão alimentar e ganho de peso nos animais submetidos às dietas e exercício físico. Posteriormente, foi analisada por citometria de fluxo a produção de citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL10, INF-gama, IL17, TNF-alfa) pelos linfócitos dos linfonodos mesentéricos estimulados com concanavalina A (ConA) em cultura. As comparações estatísticas das médias foram realizadas por ANOVA *Two-way* e pós-teste de Bonferroni (foi considerado $p < 0,05$).

Resultados: Nos camundongos submetidos à dieta HL observou-se um maior ganho de peso em relação ao grupo NL, tanto nos animais treinados, como naqueles que desenvolveram melanoma. Isto mostra que os animais não entraram em um quadro de caquexia. A ingestão alimentar, em massa, no grupo HL ao longo das 10 semanas, é

menor do que em relação ao grupo NL. No entanto, o valor calórico da quantidade de dieta consumida é maior no grupo HL.

Na avaliação do crescimento tumoral, observou-se que em 14 dias após a injeção das células B16F10, o volume do tumor foi maior no grupo HL sedentário ($2681,17 \pm 569,24 \text{ mm}^3$) em relação aos demais grupos (NL= $1258,07 \pm 389,73$, NLE= $1304,24 \pm 350,81$, HLE= $908,26 \pm 293,83 \text{ mm}^3$). Na curva de sobrevida, os animais do grupo HL apresentaram maior índice de morte em relação ao grupo NL tanto na condição de treinados como sedentários.

Na avaliação das citocinas secretadas por linfócitos estimulados com ConA, observou-se uma menor produção de IL-2 e INF-gama no grupo HLE ($13,4 \pm 2,2$ e $24,0 \pm 9,7 \text{ pg/mL}$, respectivamente) em relação ao grupo HL ($563,3 \pm 353,2$ e $144,7 \pm 87,0 \text{ pg/mL}$, respectivamente) nos animais com melanoma. Na análise das demais citocinas, não observou-se diferença estatística. Também não foram observadas diferenças para as citocinas no grupo sem melanoma.

Estes dados mostram que o exercício moderado promoveu uma diminuição da resposta de linfócitos com perfil Th1, que estão relacionados com o desenvolvimento de processos inflamatórios. A diminuição da resposta inflamatória pelo exercício físico sugere que este pode contribuir para a redução do crescimento tumoral, uma vez que nos animais do grupo HL submetidos ao exercício, o volume do tumor foi semelhante aos grupos que receberam dietas normolipídicas.

Conclusões

O exercício físico moderado promove menor crescimento tumoral em animais que foram submetidos à dieta hiperlipídica e que desenvolveram melanoma. Este efeito foi acompanhado de uma menor resposta de perfil Th1 em linfócitos dos linfonodos mesentéricos, mostrando a importância da redução da resposta inflamatória para a diminuição do crescimento tumoral no melanoma.

Agradecimentos

Agradecemos ao apoio financeiro do CNPq, CAPES e Pró-reitoria de Pós-graduação e Pesquisa da Universidade Cruzeiro do Sul.

BIBLIOGRAFIA

BACHI, A. L. L. et al. Leukotriene B4 Creates a Favorable Microenvironment for Murine Melanoma Growth. *Mol Cancer Res.* v.7, p.1417-1424, 2009.

CURRAN, M. A. et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci, USA.* v.107, p.4275-4280, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA)/MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativa | 2014 Incidência de Câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014.