

TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EM RELAÇÃO À CONDUTA DO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL E IDENTIFICAÇÃO DE MARCADORES DE TUMORIGÊNESE

MINATO, Guilherme Augusto.¹
RAUBER, Rafael²

RESUMO

Este trabalho tem por objetivo elucidar e apresentar as atualizações e o manejo acerca transplante de microbiota fecal relacionado ao tratamento do câncer colorretal e à identificação de possíveis marcadores de tumorigênese para triagem e terapêutica precoce nos pacientes que apresentam essa patologia. Através de uma revisão de literatura de artigos científicos da plataforma PubMed dos anos entre 2019 e 2020, foi possível chegar aos resultados por meio da análise de que o transplante de microbiota fecal tem efeito positivo no tratamento de câncer colorretal e diminuição do efeito pró-inflamatório que culminaria para o aumento da displasia e proliferação celular anormal resultando no adenocarcinoma, entretanto, o número de amostras, a dificuldade de análise e a grande variação da microbiota em cada indivíduo são medidas que dificultam a coerência dos resultados e a comprovação dos estudos.

PALAVRAS-CHAVE: Microbiota, transplante fecal, câncer colorretal, marcadores, carcinogênese.

1. INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) atualmente é o terceiro tipo de câncer que mais se apresenta no mundo atingindo cerca de 1,2 milhões de casos novos e 600.000 mortes todos os anos. De acordo com suas mutações acerca da diversidade genômica se encontram dois tipos, o primeiro associado à colite com mutação no gene TP53 e o segundo que ocorre de forma esporádica ocasionado por mutações no gene APC. Sua etiologia não leva somente em consideração o histórico genética, mas também os fatores ambientais e estilos de vida. Nesse princípio é que se encontra a microbiota, cuja disbiose no microbioma intestinal pode contribuir com o desenvolvimento de CCR. Os fatores envolvidos nessa disbiose intestinal consistem em hábitos alimentares alterados, baixo nível de atividade física, agentes infecciosos, cirurgias e tratamentos com o uso de antibióticos. Após a investigação de Li *et al* (2019) que demonstrou que o transplante de microbiota fecal (FMT) com fezes de pacientes que apresentavam câncer colorretal, ou seja, com microbiota alterada, acelerou a progressão do adenoma para adenocarcinoma, causando inflamação crônica e perturbando o equilíbrio da microbiota dos murinos diferentemente do FMT de pacientes com microbiota normal, é que a investigação acerca do tema se aprofundou. Este trabalho tem por objetivo apresentar as

¹Graduando de Medicina do 5º período do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: guiaminato@hotmail.com

²Professor Titular do curso de Medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: rafaelr@fag.edu.br

atualizações e manejos do FMT relativas ao CCR como medida de tratamento e pesquisar a utilização da microbiota alterada como possível marcador da identificação tumoral para uma terapêutica mais precoce nos pacientes afetados pela patologia.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O corpo humano abriga uma microbiota responsável por regular as funções fisiológicas, imunidade do hospedeiro, as resposta celulares e o metabolismo. O trato intestinal humano abriga cerca de 1000 espécies diferentes de bactérias conhecidas com maior número no cólon³. Estudos tem apresentado que as alternâncias no aumento de patógenos e diminuição de seus níveis estão relacionados ao desenvolvimento de cânceres tanto gastrointestinais quanto extra-gastrointestinais. Este microbioma altera sua composição e também sua funcionalidade durante a apresentação de doenças e as evidências relatam sua relação com o tratamento anticâncer, a exemplo da quimioterapia, radioterapia e imunoterapia. No tratamento de quimioterapia do CCR a microbiota intestinal modula a ação dos fármacos por meio de mecanismos como translocação, regulação metabólica e imunomodulação. Segundo Chong e Koh:

O saudável microbioma impede a colonização de nichos gastrointestinais por patógenos, fenômeno conhecido como resistência à colonização. Este mecanismo de defesa pode ser prejudicado devido à quimioterapia e antibióticos, resultando no estabelecimento da colonização por organismos multirresistentes a drogas (CHONG, P.P; KOH, A.Y., 2019).

As respostas imunológicas do hospedeiro relacionadas aos linfócitos de T citotóxicos relativas ao CTLA-4 e à proteína de morte programa PD-1 são reguladas pela microbiota intestinal. Em virtude disso, o microbioma fecal de um doador que seja saudável para o intestino do receptor afetado com objetivo de remodelar essa microbiota alterada é uma estratégia em estudo. A microbiota intestinal trabalha com a ciclosfosfamida (CTX), estimulando respostas imunes antitumorais, onde de acordo com Wu *et al* Viaud e seus colegas (2013) demonstraram que CTX levou às descontinuidades de barreira intestinal e impulsionou a translocação seletiva de espécies bacterianas Gram-positivas específicas em órgãos linfoides secundários, aumentando as respostas imunes adaptativas anticâncer de células TH17 e TH1 de memória. Além disso, o a microbiota restaurada pelo FMT antes prejudicada pela irradiação da radioterapia melhora a funcionalidade do trato gastrointestinal e a integralidade do epitélio sem propiciar o aumento do crescimento tumoral, sugerindo assim uma proteção a esse tipo de terapêutica.

O FMT é definido como o transplante de microbiota de doadores saudáveis para pacientes doentes por meio da via intestinal superior e inferior com o objetivo de restauração da microbiota afetada, se mostrando benéfico para tratamento de doenças inflamatórias e funcionais intratáveis do intestino. Os doadores fecais são parentes próximos ou indivíduos não relacionados e essa microbiota pode ser fornecida por meio de cápsulas, tubo nasogástrico, nasoduodenal, enema e por colonoscopia.

Djin *et al* em acordo com Zivogel *et al* discorre:

Várias bactérias possuem ou produzem proteínas que promover a separação de β -catenina da E-caderina, ativando Via de sinalização da β -catenina envolvida na carcinogênese. Intestinal a disbiose leva a uma diminuição na produção de ácidos graxos de cadeia curta derivados de bactérias. A disbiose intestinal exerce efeitos pró-inflamatórios, por meio de moléculas associadas a microrganismos padrões por receptores Toll-like, aumentando a produção das células de fatores pró-inflamatórios, aumentando assim a carcinogênese (CHEN, D; WU, J; DJIN, D; WANG, B; CAO, 2019, p. 2021-2031).

Dessa maneira, a alteração da microbiota é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de CCR e outros tipos de câncer, como também pode ser designada como um marcador para identificação precoce da tumorigênese.

Apesar dos avanços das opções de tratamento para o CCR, a resistência aos medicamentos e a perda da sensibilidade do tratamento fazem com que terapêuticas alternativas e eficazes sejam desenvolvidas. O fato de os adenomas serem neoplasias benignas e considerados precursores do adenocarcinoma quando em displasia e sua relação com a microbiota alterada foram evidenciadas por Li *et al* (2019), onde esses conduziram testes adicionais com FMT e mostraram que a microbiota dos pacientes com CCR podem ativar a via de sinalização Wnt que pode ser classificada em canônico quando depende de B-catenina e não canônico quando independe, demonstrando que a via Wnt canônica desempenhou papéis essenciais no estágios de desenvolvimento do tumor, fornecendo evidências de que a microbiota intestinal dos paciente que apresentam CCR aumentam a proliferação tumoral.

A identificação dos organismos associados ao CCR tem efeito crucial para o desenvolvimento de ferramentas que possibilitem a triagem deste câncer, sendo marcadores de tumorigênese. Yu *et al* (2017) confirmaram em seu estudo de coorte que havia determinada relação entre a presença de *Fusobacterim nucleatum* e a *Peptostreptococcus stomatis* nos pacientes com CCR.

3. METODOLOGIA

A metodologia utilizada para este trabalho foi uma revisão de literatura de artigos científicos dos anos de 2019 a 2020, na plataforma digital PubMed, com o conteúdo de pesquisa Microbiota transplantation and colorectal cancer. Os artigos foram selecionados conforme critério de tema, traduzidos para a Língua Portuguesa e utilizados trechos precisos e sublinhados para discussão e apresentação na fundamentação teórica. Todos os dados foram processados na plataforma Microsoft Word 2013, assim como todo o desenvolvimento do artigo.

4. ANÁLISES E DISCUSSÕES

A microbiota intestinal tendo participação na sobrevida normal de um indivíduo, a partir do momento que ele adoece ou de qualquer forma muda o ambiente que vive, seu estilo de vida, influenciado pela herança genética predisposta ou não penetrante, sua microbiota sofre alteração. Diante de todo o exposto do quanto a microbiota participa das funções corpóreas e da atuação da imunidade celular, é que o FMT como alternativa para o tratamento do CCR em indivíduos cujo o microbioma está modificado se encerra. O principal objetivo do FMT é a redução da ativação das vias inflamatórias, o que diminuiria o ciclo das alterações celulares na região afetada promovendo a limitação dos efeitos pró-carcinogênicos impedindo a continuação da displasia e proliferação celular anormal que culminaria com o CCR, assim como a genotoxicidade provocada pela microbiota. Na atualidade observamos a utilização de inibidores de ponto de verificação para o tratamento deste câncer, no entanto eles exercem impacto na sobrevida dos pacientes com toxicidade relacionada à imunidade. A utilização desses inibidores em conjunto com o FMT nos trabalhos de Wang permitiram o equilíbrio da microbiota nos pacientes tratados e um aumento de células T na mucosa do cólon, entretanto, a amostra não foi numerosa a ponto de firmar este efeito.

Apesar de a microbiota propiciar efeitos anti-tumorigênese e homeostáticos corpóreos, a segurança do FMT ainda é controverso e os sintomas provocados por essa prática vão desde desconfortos abdominais aos mais graves, como: infecção, recidiva da doença intestinal inflamatória e morte. Apesar de os sintomas serem inespecíficos, a restauração da microbiota antes alterada apresenta viabilidade comprovada atuando não somente na elucidação da diminuição do processo de displasia pela diminuição da pró-inflamação, como também na regulação dos vários sistemas e metabolismos bioquímicos do corpo humano.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A carcinogênese colorretal e seus marcadores relativos à alteração da microbiota intestinal são evidências que propiciam o futuro da pesquisa acerca de um tratamento clínico para o CCR e para a diminuição da displasia que leve à progressão do adenoma para adenocarcinoma de acordo com o via de desenvolvimento e resolução. Apesar de estabelecer um padrão terapêutico com viabilidade de resultados positivos, o estabelecimento de uma microbiota de certa forma normal é totalmente característica de dificuldade, uma vez que a microbiota intestinal apresenta alterações de acordo com o estilo de vida, com as doenças adquiridas, com a alimentação, ingestão de fármacos, herança genética e fatores predisponentes. Os dados hoje que comprovam o FMT no manejo do CCR são limitados e de difícil análise, principalmente das amostras. Os ensaios futuros e em número maiores de amostra dos testes ou estudos de coorte evidenciarão com maior ênfase esses resultados e a segurança do FMT, no entanto, a comprovação atual não deve ser descartada. O papel da microbiota e sua relação com o CCR promove análises sem precedentes para as pesquisas acerca do diagnóstico e tratamento e com o avanço tecnológico e estudos em microbiologia a microbiota transplantada apresentará um futuro de pesquisa multissistemático para as variadas patologias que não somente a carcinógena.

REFERÊNCIAS

- CHEN, D; WU, J; DJIN, D; WANG, B; CAO, H. Fecal microbiota transplantation in cancer management: Current status and perspectives. **International Journal of Cancer**, 145, p. 2021-2031. 2019.
- CHONG, P.P; KOH, A.Y. The gut microbiota in transplant patients. **Blood Reviews**. 2019.
- MA, Y; CHEN, H. Faecal microbiota transplantation, a promising way to treat colorectal cancer. **EbioMedicine**, vol 49, p. 13-14. 2019.
- SIEDLECKA, K.K; DACA, A; FIC, M; WETERING, T.V; FOLWARSKI, M; MAKAREWICZ, W. Therapeutic methods of gut microbiota modification in colorectal cancer management – fecal microbiota trasnpantation, prebiotics, probiotics, and synbiotics. **GUT MICROBES**, vol 11, n. 6, p. 1518-1530. Fev, 2020.
- WU, X; ZHANG, T; CHEN, X; JI, G; ZHANG, F. Microbiota trabsplantation: Targeting cancer treatment. **Cancer letters**, p.144-151. Jan, 2019.