

Níveis séricos de interleucina-2 diferem entre câncer de próstata e hiperplasia benigna da próstata

Serum levels of interleukin-2 differ between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia

Otávio T Nobrega¹; William K El-Chaer¹; Gleiciane G Avelar¹; Audrey C Tonet-Furioso²; Diego Ignacio V Perez²; Clayton F Moraes³

¹ Universidade de Brasília, Graduate Program in Medical Sciences, Brasília, DF, Brasil.

² Universidade Católica de Brasília, Graduate Program in Gerontology, Águas Claras, DF, Brasil.

³ Universidad Santo Tomás, Escola de Cinesiologia e Mestrado em Atividade Física e Ciência do Esporte Programa, Santiago, Puerto Mont, Chile

RESUMO

Objetivo: A investigação do perfil inflamatório sistêmico de pacientes acometidos por câncer de próstata (CaP) ou hiperplasia prostática (HPB) pode contribuir para caracterizar o perfil patológico, bem como possibilitar a identificação de marcadores e promover alternativas de tratamentos adequados e menos invasivos.

Métodos: Esta pesquisa comparou os níveis séricos de 10 mediadores inflamatórios clássicos em pacientes com 50 anos ou mais afetados por CaP ou HPB. Para tanto, foram considerados os aspectos clínicos, bioquímicos, metabólicos, antropométricos e inflamatórios de cada paciente.

Resultados: A partir da análise estatística, foi encontrada uma correlação positiva fraca ($r = 0,16$) entre IL-2 com os valores de PSA total sérico. Além disso, os valores medianos de IL-2 no soro foram três vezes maiores em pacientes com CaP em comparação com pacientes com HPB.

Conclusão: Pela interpretação da literatura atual, hipotetizamos que a atividade de macrófagos do tipo M1 infiltrados e células citotóxicas ativadas no meio da neoplasia pode explicar esse aumento de IL-2 como parte de uma resposta antineoplásica endógena.

Palavras-chave: interleucinas; citocinas; inflamação; próstata; neoplasias; hiperplasia prostática

ABSTRACT

Objective: Investigation on the systemic inflammatory profile of patients affected by prostate cancer (PCa) or prostatic hyperplasia (BPH) may contribute to characterize the pathological profile as well as enable identification of markers and promote alternatives for appropriate, less invasive treatments.

Methods: This research compared serum levels of 10 classic inflammatory mediators among patients aged 50 years or older affected by PCa or BPH. For this, clinical, biochemical, metabolic, anthropometric and inflammatory aspects of each patient was considered.

Results: From the statistical analysis, a weak positive correlation ($r = 0.16$) between IL-2 with serum total PSA values was found. In addition, median serum IL-2 values were three times higher in patients with PCa compared to BPH patients.

Conclusion: By interpretation of current literature, we hypothesize that the activity of infiltrated type M1 macrophages and activated cytotoxic cells in the neoplasm milieu might explain this increase of IL-2 as part of an endogenous anti-neoplastic response.

Key words: interleucinas; citocinas; inflamação; próstata; neoplasias; hiperplasia prostática.

INTRODUÇÃO

A hiperplasia benigna da próstata (BPH) e o câncer de próstata (PCa) são as condições urológicas crônicas mais comuns na população masculina após a idade de 50 anos^(1,2). Há relatos de que cerca de 50% dos homens têm BPH na 6ª década de vida, com uma frequência que sobe para 90% na 9ª década⁽³⁾. Como a segunda principal causa de morte por câncer entre os homens americanos, seis em cada dez diagnósticos realizados para PCa ocorrem aos 65 anos de idade ou mais⁽¹⁾. Nesta linha, o cenário brasileiro aponta que a PCa corresponde ao câncer não-melanoma mais frequente entre os homens, e altamente associado ao envelhecimento⁽⁴⁾.

A HBP ocorre quando as células estromais e epiteliais da próstata na região periuretral proliferam a partir de condições replicativas influenciadas pela inflamação e, resultando em hiperplasia da glândula e conseqüente obstrução do canal urinário que desencadeia os sintomas típicos. A inflamação prostática está fortemente relacionada com a patogênese da HBP, sendo apoiada por evidências epidemiológicas, histopatológicas e moleculares^(5,6). Entretanto, não há evidências de que a BPH seja responsável pelo desenvolvimento da PCa⁽²⁾.

Com relação aos contribuintes para o desenvolvimento da PCa, a herança familiar aparece como o principal fator de risco para a doença, juntamente com os grupos étnicos (ascendência populacional) e hábitos de vida como fatores adicionais^(7,8). Os tecidos da próstata afetados pelo tumor expressam altos níveis de diferentes mediadores inflamatórios com potencial para produzir conseqüências sistêmicas⁽⁹⁾. Entre numerosas características, a capacidade de promover inflamação crônica geralmente corresponde a uma importante peculiaridade do câncer, sendo estimado que 20% dos casos de câncer em adultos estão associados a inflamação tecidual de natureza focal ou difusa⁽¹⁰⁾. Fatores quimiotáticos acumulados podem permitir a evasão neoplásica através da circulação sanguínea e linfática, com inflamação crônica associada a mau prognóstico⁽¹¹⁾.

O microambiente afetado pelo câncer tem diferentes tipos celulares e citocinas. Fatores como IL-6 e CSF-1 derivados de células neoplásicas levam os precursores mielóides a se diferenciarem em macrófagos⁽¹²⁾. Além disso, estudos têm sugerido que a interleucina (IL)-6 coopera com a sinalização de fatores de crescimento no microambiente da próstata para promover a tumorigenese e a progressão da malignidade⁽¹³⁾. Citoquinas como TGF- β e IL-1, por exemplo, já foram descritas no tecido prostático como possíveis biomarcadores de prognóstico da PCa⁽¹⁴⁾.

Como alternativa para monitorar diferentes condições prostáticas, a medida do antígeno prostático específico (PSA) é atualmente recomendada pela maioria das sociedades médicas urológicas do mundo, usando um valor de referência de 4 ng/mL nos procedimentos de triagem para detecção precoce da PCa.

Apesar da utilidade clínica como marcador específico de órgão, as dosagens de PSA são suscetíveis a alterações em diferentes condições prostáticas (prostatite, hiperplasia benigna e câncer, por exemplo), e seu uso clínico é recomendado em associação com diferentes procedimentos para aumentar a especificidade diagnóstica⁽¹⁵⁾.

Portanto, avaliar um perfil inflamatório sistêmico diferenciado entre pacientes afetados por doenças prostáticas altamente prevalentes (como CaP e BPH) pode ser uma estratégia eficaz para produzir uma distinção precisa entre essas patologias, bem como ajudar a compreender seu desenvolvimento, prognóstico e alternativas para tratamentos mais apropriados e menos invasivos.

Tendo em mente a escassez de métodos diagnósticos precisos para patologias similares e o papel intrínseco dos mediadores inflamatórios nos processos carcinogênicos, nossa pesquisa se dedica à investigação de possíveis biomarcadores que fazem a distinção entre BPH e PCafeasible⁽¹⁶⁾. Para isso, o presente estudo comparou os níveis séricos de um conjunto de 10 mediadores inflamatórios clássicos entre pacientes afetados pela HBP PCaor.

MATERIAL E MÉTODOS

Um estudo transversal que analisou pacientes do sexo masculino com 50 anos de idade ou mais admitidos consecutivamente de agosto de 2017 a julho de 2018 no Serviço Ambulatorial de Urologia do Hospital Universitário de Brasília. Cada indivíduo foi submetido a um protocolo clínico focado na caracterização da alteração prostática (PCa ou BPH), se houver. Em paralelo à avaliação urológica, foram analisados aspectos clínicos, bioquímicos, metabólicos, antropométricos e inflamatórios de cada paciente.

Avaliação Urológica: Os procedimentos envolveram uma investigação clínica abrangente dos sinais e sintomas clássicos de alterações fisiológicas nos sistemas excretores e reprodutivos dos pacientes⁽¹⁷⁾, tais como redução do jato urinário ou do esforço de esvaziamento, sensação de esvaziamento incompleto da bexiga ou intermitência, disúria, noctúria e hematospermia. Em seguida, foram avaliados os níveis de PSA total e livre, seguidos de uma análise do estado prostático de cada paciente por meio de exame retal digital, com avaliação da consistência (fibroelástico, endurecido ou com nódulos), superfície (liso ou irregular), contornos (acentuado ou impreciso) e volume (normal ou aumentado), bem como a presença ou ausência do sulco mediano. Pacientes com nódulos prostáticos detectados por exame retal digital e/ou com níveis elevados de PSA (> 4,0 ng/mL) foram encaminhados para biópsia, com ou sem os sinais e sintomas descritos.

Pacientes com resultados de biópsia indicativos de adenocarcinoma acinar e que não tinham sido submetidos a um procedimento prévio de prostatectomia radical, compunham o grupo PCa do estudo, com a pontuação de Gleason determinada para cada um.

Ao ser admitido no estudo, o sangue periférico retirado para produzir soro para permitir as análises laboratoriais para o presente estudo, com uma porção de amostras biológicas congeladas a -80°C para análise do painel inflamatório.

Análises laboratoriais: testes clínicos e bioquímicos: The biological samples collected were processed following protocols and routine laboratory analytical technical instructions. The glycemic, lipemic, enzymatic, metabolic and inflammatory profiles of each patient were analyzed.

Os níveis de glicose, colesterol total, triglicérides e HDL foram realizados através de testes colorimétricos, utilizando o equipamento InVivo[®] Human Star 600 como automação. Os valores de TGO (AST) e TGP (ALT) foram analisados utilizando a técnica de automação Reitman-Frankel. As estimativas da taxa de filtração glomerular foram obtidas usando a fórmula Cockcroft-Gault. Através do teste colorimétrico com reagente picrato alcalino, os valores de creatinina foram determinados. Os níveis de LDL foram obtidos de acordo com a fórmula de Friedewald, e finalmente, VLDL - c, foi obtido calculando-se $\text{VLDL} = \text{TG} / 5$, onde TG corresponde a triglicérides.

O hemograma completo foi realizado utilizando o sistema hematológico automatizado CELL-DYN Ruby[®]. A hemoglobina glicosada foi obtida por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), enquanto os níveis de insulina, vitamina D, homocisteína, TSH, T4 livre e PSA total e livre foram obtidos por eletroquimioluminescência utilizando o sistema Cobas E411 da marca Roche[®].

Painel Inflamatório: Por ocasião das avaliações bioquímicas, o sangue total foi aspirado e o soro obtido foi mantido congelado a -80°C até ser descongelado para a avaliação dos mediadores imunes. As concentrações de citocinas foram avaliadas por um método de citometria de fluxo multiplexado utilizando dois conjuntos de imunoenaios baseados em esferas conhecidos como o kit Th1/Th2 II Humano e o kit Inflamatório Humano fabricado pela BD Biosciences[®] (San Diego, CA, EUA), utilizado de acordo com os protocolos do fabricante e que, todos juntos, produziram medições para 9 diferentes mediadores circulantes, como segue interferon- γ (IFN γ), interleukin-1 β (IL1 β), IL2, IL4, IL6, IL8, IL10, IL12, p70, fator de necrose tumoral- α (TNF α) e proteína C reativa.

Em resumo, os padrões de citocinas liofilizadas e as amostras de soro foram processados e os resultados adquiridos usando o citômetro de fluxo BD FACSVers[®], canal FL4. Trezentos eventos foram adquiridos para cada conta de citocinas utilizada. Os

dados foram analisados usando o software FCAP, versão 3.0 (BD Biosciences[®], San Diego, CA, EUA). As curvas padrão para cada citocina foram geradas usando uma mistura padrão de mediadores fornecidos. A concentração em cada soro foi determinada por interpolação a partir da curva padrão correspondente. Sempre que uma determinada citocina era avaliada pelos dois kits, o valor médio obtido era considerado.

A proteína C reativa foi avaliada usando o Kit CRP Human Instant ELIS[™], fabricado pela Invitrogen (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA EUA).

Análises estatísticas: Para abordar o objetivo de avaliar a ocorrência de uma associação entre a linha de base, características clínicas da amostra com a condição sob investigação, nossas análises estatísticas foram iniciadas comparando traços antropométricos e bioquímicos de potenciais efeitos de confusão no modelo principal. A distribuição normal de todas as variáveis foi avaliada utilizando o teste Kolmogorov-Smirnov. Em seguida, foi feita uma comparação dos níveis de mediadores imunológicos entre as cargas de câncer de próstata e BPH. O teste de Student e o teste Mann-Whitney foram usados para comparação dos escores de tendência central dos dados paramétricos e não paramétricos, respectivamente, com dados expressos como média \pm desvio padrão ou mediana com intervalos interquartílicos, de acordo. A associação entre traços contínuos foi avaliada usando o teste de correlação de Pearson. Para todas as análises, um $P < 0,05$ foi apresentado como um limiar de significância estatística. Todas as análises foram realizadas com o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para-Windows (versão 17.0).

RESULTADOS

Após procedimentos de diagnóstico médico, um total de 182 pacientes com idade média de 66 anos foram identificados como portadores de CaP ou BPH. Reconhecida como uma das doenças prostáticas mais freqüentes entre os homens de vida longa, a HBP correspondeu à maior proporção ($n = 162$; 89%) de pacientes com disfunção glandular neste estudo, quando comparada com aqueles com CaP (Tabela 1). As características clínicas e bioquímicas observadas nos pacientes demonstraram uma alta prevalência de distúrbios metabólicos independentemente da condição da próstata, o que é ilustrado pelos valores médios dos índices lipêmicos e glicêmicos em nível limítrofe ou suprafsiológico.

Os níveis de PSA total e livre provaram ser consistentemente altos entre os pacientes PCa quando comparados ao BPH (Tabela 1). Como na PCa, o PSA é em sua maioria complexado com α -1-cimotristina e α -2-macroglobulina, os índices da proporção de PSA livre / PSA total, como esperado, foram mais altos em pacientes com BPH (Tabela 1).

Nas condições de saúde apresentadas, uma análise

TABELA 1 - Características séricas clínicas e bioquímicas dos indivíduos de acordo com o diagnóstico de câncer de próstata (CaP) ou hiperplasia prostática benigna (HPB)

	PCa (n = 20)	BPH (n = 162)	P*
Age, years	66.0 ± 11.5	67.5 ± 10.1	0.533
Body mass index, kg/m ²	26.2 ± 3.8	25.7 ± 4.3	0.646
Glucose, mg/dl	104.3 ± 24.2	101.4 ± 32.4	0.696
HbA1c, %	5.8 ± 1.1	5.8 ± 1.3	0.985
Insulin, mU/mL	7.8 [3.2; 9.2]	5.7 [2.8; 10.1]	0.483 [†]
HOMA index	1.8 [0.8; 2.3]	1.4 [0.6; 2.5]	0.414 [†]
Triglyceride, mg/dL	141.9 ± 42.1	155.9 ± 115.2	0.286
Total cholesterol, mg/dL	204.2 ± 37.2	195.4 ± 47.5	0.424
VLDL cholesterol, mg/dL	28.4 ± 8.4	28.8 ± 16.2	0.857
LDL cholesterol, mg/dL	126.5 ± 35.2	112.4 ± 42.7	0.158
HDL cholesterol, mg/dL	49.4 ± 10.8	50.9 ± 12.9	0.626
SGOT, U/L	27.3 ± 11.7	27.4 ± 12.2	0.985
SGPT, U/L	25.6 ± 17.1	26.0 ± 14.7	0.911
γGT, U/L	56.0 ± 42.6	53.0 ± 44.0	0.874
Creatinin, mg/dL	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.3	0.505
Total protein, g/dL	7.2 ± 0.5	7.4 ± 0.4	0.196
Albumin, g/dL	4.2 ± 0.4	4.4 ± 0.4	0.221
25-Hydroxy D3, nmol/L	29.4 ± 10.2	31.5 ± 12.8	0.485
CRP, mg/L	1.12 ± 0.77	1.10 ± 0.68	0.949
TSH, mU/L	1.8 [1.0; 3.2]	1.9 [1.2; 3.0]	0.901 [†]
Total PSA, ng/mL	21.8 [10.5; 34.6]	2.4 [1.1; 5.2]	<0.001 [†]
Free PSA, ng/mL	1.8 [0.5; 4.3]	0.4 [0.2; 0.8]	<0.001 [†]
Free/Total PSA ratio, %	8.0 [5.4; 16.1]	19.7 [13.0; 26.0]	<0.001 [†]

PCR: proteína C-reativa; HbA1c: hemoglobina glicada tipo-A1c; HOMA: avaliação do modelo de homeostase; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; SGOT: transaminase soroglutâmico-oxalacética; SGPT: transaminase soroglutâmico-pirúvica; γGT: gama-glutamil transferase; TSH: hormônio estimulante da tireoide; PSA: Antígeno específico da próstata. Dados expressos dentro de cada grupo como média ± desvio padrão ou mediana com intervalos interquartis entre parênteses. *Valores de P para comparação de diferenças usando o teste t de Student, exceção para uso do teste de Mann-Whitney para dados não paramétricos.

exploratória da correlação entre os níveis de PSA (livre, total e proporção) e os níveis de mediadores inflamatórios encontrou uma fraca correlação positiva ($r = 0,16$) entre IL-2 (mas não de outras citocinas) com os valores de PSA total sérico (Tabela 2).

TABELA 2 - Análises de correlação das formas brutas de soro do antígeno específico da próstata (total e livre) e sua relação entre os níveis dos mediadores inflamatórios investigados nos 162 homens mais velhos na admissão

	IFN γ	IL1 β	IL2	IL4	IL6	IL8	IL10	IL12	TNF
Total PSA, ng/mL	0.03; 0.740	-0.01; 0.894	0.16; 0.034 [#]	0.05; 0.554	0.02; 0.850	0.02; 0.790	0.02; 0.781	0.04; 0.595	0.04; 0.587
Grátis PSA, ng/mL	0.03; 0.678	0.00; 0.989	0.13; 0.086	0.04; 0.660	0.00; 0.977	-0.01; 0.901	0.00; 0.987	0.02; 0.810	0.02; 0.752
Grátis/Total PSA relação	0.05; 0.509	-0.02; 0.790	0.10; 0.217	0.10; 0.181	-0.02; 0.802	-0.04; 0.671	0.03; 0.734	0.09; 0.264	0.08; 0.301

Foi utilizado o teste de correlação do Pearson. Os dados são expressos em índice de correlação e nível de significância (dois dígitos; três dígitos P). CRP: proteína C-reativa; INF: interferon; IL: interleucina. Limiar de significância estabelecido em $P \leq 0,05$. Superscript # representa o tamanho do efeito ($d = 0,16$).

Uma tendência semelhante foi observada com valores de PSA livre.

Em relação às condições prostáticas observadas pelo exame retal digital em pacientes com HBP, 18% (n = 29) mostraram mudanças no que diz respeito à consistência. Entretanto, para pacientes com PCa, este exame demonstrou alteração prostática perceptível ao toque na maioria dos pacientes (n = 19; 95%), sendo a presença de nódulos e induração os fenótipos mais frequentes (60% dos casos de PCa). A pontuação de Gleason foi determinada para pacientes com PCa, sendo a pontuação mais frequente (n = 8; 40%) a de grau intermediário 3 + 4, sendo as de grau baixo 3 + 3 correspondentes a 30% (n = 6) e as de alto risco (Gleason ≥ 8) representaram 30% (n = 6) do total analisado.

Ao comparar os níveis circulantes de mediadores imunológicos de acordo com o diagnóstico de PCa ou HBP, os valores séricos de IL-2 se mostraram três vezes mais elevados em termos medianos entre pacientes com PCa comparados com pacientes com HBP (Tabela 3), sem outros níveis de citocinas variando entre os grupos.

DISCUSSÃO

As células neoplásicas e não neoplásicas são influenciadas pelo processo inflamatório que controla, delinea e remodela o tecido prostático. Em resposta aos danos dos tecidos, a inflamação é impulsionada por um mecanismo dinâmico de produção de fatores de crescimento, enzimas remodeladoras de matriz celular e citocinas, visando a reparação dos tecidos⁽¹²⁾.

Um estudo avaliou os níveis de mediadores inflamatórios no plasma seminal de homens oligozoospermicos e detectou a IL-2, sugerindo a próstata como fonte desta citocina, pelo menos sob uma condição fisiologicamente adversa⁽¹⁸⁾. Outro estudo comparou a expressão in situ de mediadores inflamatórios em diferentes doenças da próstata e encontrou níveis mais altos de IL-2 em casos de PCa quando comparados com BPH⁽¹⁹⁾. Como o PSA representa um antígeno específico de órgão, alterações prostáticas devidas à inflamação, hiperplasia ou neoplasia que culminam em lise celular justificariam o aumento de IL-2 associado ao PSA total, em linha com o resultado aqui encontrado.

Neste contexto, os infiltrados inflamatórios em próstatas humanas são descritos na literatura e, embora sua origem ainda

TABELA 3 - Níveis circulantes de mediadores imunológicos de acordo com o diagnóstico de câncer de próstata (PCa) ou hiperplasia benigna da próstata (BPH)

INF:	PCa (n = 20)	BPH (n = 162)	p*
IFN γ , pg/mL	2.3 [0.7; 3.5]	2.1 [0.7; 3.3]	0.857
IL1 β , pg/mL	1.3 [0.3; 2.0]	1.0 [0.0; 2.1]	0.496
IL2, pg/mL	3.0 [0.0; 3.9]	0.0 [0.0; 3.3]	0.034
IL4, pg/mL	2.7 [0.5; 4.1]	1.2 [0.4; 3.4]	0.213
IL6, pg/mL	5.0 [2.9; 11.4]	4.1 [2.4; 6.6]	0.355
IL8, pg/mL	14.7 [10.7; 35.0]	17.9 [10.4; 42.6]	0.810
IL10, pg/mL	1.9 [0.1; 2.3]	1.7 [0.0; 2.2]	0.356
IL12, pg/mL	2.0 [0.8; 2.4]	1.3 [0.2; 2.3]	0.122
TNF α , pg/mL	2.3 [0.7; 2.9]	1.5 [0.4; 2.2]	0.286

interferon; IL: interleucina. Dados expressos dentro de cada grupo como mediana com intervalos interquartílicos entre parênteses. *Valores de P para comparação de diferenças usando o teste Mann-Whitney.

seja incerta, podem ser vistos em lesões benignas e malignas⁽²⁰⁾, com macrófagos associados a tumores (TAMs) abundantes em infiltrados inflamatórios. Tecidos neoplásicos⁽¹²⁾. Um importante papel duplo dos TAMs é observado nas neoplasias, pois ambos podem ter um efeito citotóxico nas células neoplásicas (mediado pela IL-2, IL12 ou IFN), além de serem responsáveis pela produção de fatores de crescimento e proteases que contribuem para a progressão tumoral⁽¹²⁾.

Durante investigações para o tratamento da PCa, a IL-2 foi encontrada como um componente importante na resposta imune, uma vez que, do ponto de vista pró-inflamatório, os macrófagos M1 liberam IL-2 para desencadear uma resposta antitumoral^(21,22). Enquanto os macrófagos do tipo M2 mediam uma resposta anti-inflamatória que geralmente leva à progressão do tumor, os macrófagos M1 parecem ser capazes de produzir e responder à IL-2⁽²³⁾. Além disso, a IL2 promove diretamente a diferenciação dos linfócitos TCD8+⁽²⁴⁾, promovendo o direcionamento seletivo para a destruição das células tumorais. Dolman et al demonstraram que a infusão de IL-2 suprime o crescimento e propagação do carcinoma da próstata humana em ratos gravemente imunossuprimidos⁽²⁵⁾, com provável envolvimento de TAMs na resposta promovida pelo mediador. A disponibilidade da IL-2 também sugere a ausência de células T reguladoras (Tregs CD25+ Fox3p+) que são responsáveis pela captura/neutralização da IL-2 circulante, e promover pior prognóstico da PCa⁽¹⁰⁾.

De acordo com os benefícios potenciais da produção endógena de IL-2, as propostas terapêuticas atualmente empregam a IL-2 em imunoterapia eficaz contra os cânceres humanos⁽²⁶⁾. Regressões duradouras e completas de doenças metastáticas para melanoma e câncer de rim foram observadas usando infusões de IL-2⁽²⁷⁾. Além disso, modelos experimentais in vitro e in vivo demonstraram que o antibodiconeto monoclonal conjugado com IL2 estimula a

citotoxicidade antitumoral mediada por linfócitos⁽²⁸⁾.

Embora o desenho do presente estudo não permita o estabelecimento de uma relação de causa e efeito e tenha limitações devido à falta de quantificação e tipagem dos macrófagos presentes na glândula prostática, o estudo serve como base para abordagens experimentais que investigam novas imunoterapias, especialmente aquelas que utilizam macrófagos IL-2 e/ou M1 estimulados para demonstrar se essas ativações estão associadas ao confinamento do câncer ao órgão e melhor prognóstico.

Portanto, a partir de nossos resultados, sugerimos que a elevação dos níveis circulantes de IL-2 aqui observada poderia ser atribuída a um mecanismo de defesa endógeno contra o câncer de próstata, orquestrado pela atividade dos macrófagos M1 e células citotóxicas ativadas, com base na suposição de que a progressão tumoral depende das condições do microambiente. Entretanto, uma possível elegibilidade da IL-2 como novo biomarcador para PCa depende de estudos adicionais que devem explorar a sensibilidade e a especificidade deste marcador em um contexto clínico abrangente.

Conflitos de Interesses: Os autores declaram que não têm interesses concorrentes.

Agradecimentos: Os autores agradecem ao escritório administrativo do Hospital da Universidade de Brasília pelo ambiente de procedimentos clínicos, ao Instituto de Biologia da Universidade de Brasília pelo acesso ao citômetro FACS Verse™ e à devida infra-estrutura, e ao Instituto de Arte Laboratorial de Brasília pelas avaliações bioquímicas clínicas. Este trabalho foi apoiado pela Coordenação para o Aperfeiçoamento do Pessoal de Ensino Superior (CAPES, Código Financeiro 001), pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, #442925/2014-0) e pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAPDF, #193.001.240 2016).

Contribuições dos autores: WKE-C foi responsável pelas quantificações bioquímicas clínicas. A GGA avaliou os mediadores imunológicos, a ACT-F aconselhou os procedimentos técnicos e realizou avaliações de controle de qualidade. A DIVP auxiliou nas análises estatísticas. A CFM realizou as avaliações médicas. OTN e CFM projetaram e coordenaram o estudo. OTN, WKE-C e GGA conduziram o processo de redação, sendo os dois formadores responsáveis pela versão final para publicação.

Isenção de responsabilidade: Os autores declaram um pequeno auto-plágio ao reutilizar elementos de trabalhos próprios publicados para ajudar a descrever a amostra e os métodos, sendo-lhes fornecida a referência apropriada.

Declaração de disponibilidade de dados: Os dados podem ser disponibilizados mediante solicitação razoável ao autor

correspondente.

Aprovação ética: Todos os procedimentos com participantes humanos estavam de acordo com os padrões éticos nacionais, bem como com o Comitê de Ética em Pesquisa institucional (Universidade de Brasília) e com a Declaração de Helsinque de 1964 e emendas posteriores.

REFERÊNCIAS

1. Gronberg H. Epidemiologia do câncer de próstata. *Lanceta*. 2003; 361(9360): 859-64.
2. Chughtai B, Forde JC, Thomas DD, et al. Hiperplasia benigna da próstata. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16031.
3. Stone BV, Shoag J, Halpern JA, et al. Tamanho da próstata, noctúria e o exame retal digital: um estudo de coorte de 30 500 homens. *BJU Int*. 2017; 119(2): 298-304.
4. INCA. Estimativa/2018 - Incidência de câncer no Brasil. 2019.
5. Cai T, Santi R, Tamanini I, et al. Conhecimento atual das ligações potenciais entre Inflamação e Câncer de Próstata. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(15): 3833.
6. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. A hiperplasia benigna da próstata (BPH) é uma doença inflamatória imunológica? *Eur Urol*. 2007; 51(5): 1202-16.
7. Putnam SD, Cerhan JR, Parker AS, et al. Lifestyle and anthropometric risk factors for prostate cancer in a cohort of Iowa men. *Ann Epidemiol*. 2000; 10(6): 361-9.
8. Ornish D, Weidner G, Fair WR, et al. Mudanças intensivas no estilo de vida podem afetar a progressão do câncer de próstata. *J Urol*. 2005; 174(3): 1065-9.
9. Fujita K, Ewing CM, Sokoll LJ, et al. Cytokine profiling of prostatic fluid from cancerous prostate glands identifies cytokines associated with extent of tumor and inflammation. *A próstata*. 2008; 68(8): 872-82.
10. Sfanos KS, De Marzo AM. O câncer de próstata e a inflamação: a evidência. *Histopatol*. 2012; 60(1): 199-215.
11. Multhoff G, Molls M, Radons J. Chronic inflammation in cancer development. *Immunol frontal*. 2011; 2: 98.
12. Coussens LM, Werb Z. Inflamação e câncer. *Natureza*. 2002; 420(6917): 860-7.
13. Culig Z. Cytokine disbalance in common human cancers. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1813(2): 308-14.
14. Torrealba N, Rodriguez-Berriguete G, Fraile B, et al. Expressão de várias citocinas no câncer de próstata: Correlação com as variáveis clínicas dos pacientes. Relação com a progressão bioquímica da malignidade. *Citocina*. 2017; 89: 105-15.
15. Dall'Oglio MF. Diretrizes sobre câncer de próstata / Sociedade Brasileira de Urologia. In: SBU, ed. Rio de Janeiro. 2011; 92.
16. El-Chaer WK, Moraes CF, Nobrega OT. Diagnóstico e Prognóstico do Câncer de Próstata por Matriz Circulante Metalloproteinases e Inibidores. *J Envelhecimento Res*. 2018; 7681039.
17. El-Chaer WK, Tonet-Furioso AC, Morais Junior GS, et al. Níveis séricos da Matriz Metalloproteinase-1 em pacientes brasileiros com Hiperplasia Prostática Benigna ou Câncer de Próstata. *Moeda Gerontol Geriatr Res*. 2020; 6012102.
18. Matalliotakis I, Sifakis S, Goumemou A, et al. Níveis de Citocinas no plasma seminal. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1998; 25(2): 58-60.
19. Huang TR, Wang GC, Zhang HM, et al. Pesquisa diferencial de mediadores inflamatórios e correlatos em HBP, prostatite histológica e PCa. *Andrologia*. 2018.
20. Schillaci O, Scimeca M, Trivigno D, et al. Câncer de próstata e inflamação: Um novo desafio de imagem molecular na era da medicina personalizada. *Nucl Med Biol*. 2019; 69: 66-79.
21. Solís-Martínez R, Cancino-Marentes M, Hernandez-Flores G, et al. Regulação da modulação imunofenotípica de monócitos-macrófaos de M1 para M2 por sobrenadante da cultura de células do câncer de próstata via fator de transcrição STAT3. *Immunol Lett*. 2018; 196: 140-8.
22. Solís-Martínez R, Hernández-Flores G, Ochoa-Carrillo FJ, et al. Macrófaos associados a tumores contribuem para a progressão do câncer de próstata. *Oncologia mexicana Gaceta*. 2015; 14(2): 97-102.
23. Doersch KM, Moses KA, Zimmer WE. Objetivos imunológicos sinérgicos para o tratamento do câncer de próstata. *Exp Biol Med*. 2016; 241(17): 1900-10.
24. McNally A, McNally M, Galea R, et al. Imunogênico, mas não em estado estacionário, a apresentação de antígenos permite que as células T reguladoras controlem as células T CD8+ ou diferenciação de células T pela modulação IL-2. *PLoS Um*. 2014; 9(1): e85455.
25. Dolman CS, Mueller BM, Lode HN, et al. Supressão de metástases do carcinoma da próstata humana em ratos imunodeficientes graves combinados

- por imunocitocinoterapia com interleucina 2. *Clin Cancer Res.* 1998; 4(10): 2551-7.
26. Jiang T, Zhou C, Ren S. Role of IL-2 in cancer immunotherapy. *Oncoimmunol.* 2016; 5(6): e1163462.
27. Rosenberg SA. IL-2: a primeira imunoterapia eficaz para o câncer humano. *J Immunol.* 2014; 192(12): 5451-8.
28. Sugimoto Y, Hirota M, Yoshikawa K, et al. O potencial terapêutico de um novo anticorpo PSMA e seu conjugado IL-2 no câncer de próstata. *Anticancer Res.* 2014; 34(1): 89-97.

AUTOR CORRESPONDENTE

Otávio T Nobrega  0000-0003-1775-7176
otavionobrega@unb.br / otnobrega@gmail.com



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.