

# **PAPEL DO TLR4 NA MUCOSITE INTESTINAL INDUZIDA PELO IRINOTECANO: AUMENTO DA EXPRESSÃO DE TLR9 E CORRELAÇÃO COM A DIARREIA.**

Sarah Girao Alves, Anamaria Falcão Pereira, Joice Oliveira Amorim, Aurilene Gomes Cajado, Roberto César Pereira Lima-Júnior, Deysi Viviana Tenazoa Wong

**INTRODUÇÃO:** A mucosite intestinal (MI) é uma manifestação gastrointestinal comum do tratamento antineoplásico com irinotecano (IRI), que cursa com uma intensa diarreia, afetando a qualidade de vida, podendo acometer de 20-40% dos pacientes. Os Toll-like receptor 4 (TLR4) são importantes para o equilíbrio da homeostase intestinal e participam em processos inflamatórios. **OBJETIVOS:** Investigar o papel do TLR4 na MI induzida pelo irinotecano, e correlacionar com a expressão de TLR9 e a gravidade da diarreia. **METODOLOGIA:** Realizou-se a indução da MI em camundongos tipo selvagem, bem como em Tlr4-/-, pela administração de IRI (45 or 75 mg.kg<sup>-1</sup>, i.p.) ou solução salina (3 mL.kg<sup>-1</sup>) quatro dias consecutivos. A severidade da diarreia foi avaliada no sétimo dia e os animais foram eutanasiados para medir o dano intestinal e a expressão de marcadores inflamatórios. Quantificou-se a expressão de TLR9 por microscopia confocal (CEUA aprovado: 100/14). Os dados foram analisados por ANOVA/teste de Bonferroni ou Kruskal Wallis/teste de Dunn. **RESULTADOS:** Nos camundongos em que se administrou IRI, houve translocação bacteriana sistêmica e para os linfonodos mesentéricos e fígado. Houve aumento da expressão de TLR4 no intestino no grupo administrado com IRI. Ainda, a deficiência do TLR4 agravou, significativamente, a diarreia. Houve aumento considerável da expressão de TLR9 nos camundongos Tlr4-/- tratados com o fármaco. Adicionalmente, ocorreu aumento na atividade mieloperoxidase e na expressão de IL-18, bem como acréscimo de dano intestinal e resposta inflamatória, juntamente à produção reduzida de IL-10 no grupo administrado com irinotecano Tlr4-/-, indicando resposta inflamatória e dano intestinal intensificados quando comparado com o grupo selvagem. **CONCLUSÃO:** A deficiência de TLR4 aumenta a expressão de TLR9 e o dano intestinal, associadamente à gravidade da diarreia durante o tratamento com irinotecano. Apoio Financeiro: FUNCAP.

**Palavras-chave:** IRINOTECANO. MUCOSITE. TOLL-LIKE RECEPTOR 4. MUCOSA INTESTINAL.