

Patrícia Candido<sup>1,2</sup>; Ruan Pimenta<sup>1</sup>; Poliana Romão<sup>1</sup>; Vanessa Ribeiro Guimarães<sup>1</sup>; Karina Serafim da Silva<sup>1</sup>; Carolina M. Mioshi<sup>1</sup>; Victor Srougi<sup>2</sup>; William C. Nahas<sup>1</sup>; Kátia R. M. Leite<sup>1</sup>; Sabrina T. Reis<sup>1,2</sup>.

1. Laboratório de Investigação Médica (LIM55) da Disciplina de Urologia, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, SP, BR.  
2. Moriah Institute of Science and Education (MISE), Hospital Moriah, São Paulo, SP, BR.

## Introdução e Objetivo

A doença de Peyronie (DP) é caracterizada pela formação de placas fibróticas na túnica albugínea do pênis, podendo ser acompanhada por dor, curvatura peniana e disfunção erétil. Os tratamentos efetivos são limitados e a cirurgia continua sendo a melhor opção, embora não seja capaz de regredir a doença propriamente dita. Vários componentes participam do processo fibrótico, incluindo as metaloproteínas da matriz e seus inibidores (TIMPs), estes regulam a atividade das metaloproteínas, inibindo sua ação proteolítica sobre os colágenos. Pela importância da remodelação da matriz extracelular, há um interesse crescente em utilizar a inibição de TIMPs, especialmente TIMP-1 e TIMP-2 como estratégia terapêutica em doenças fibróticas, e os pequenos RNAs de interferência (siRNAs), são uma alternativa atraente para diversas patologias, por atuarem no silenciamento de genes. Sendo assim, o objetivo do trabalho foi avaliar a expressão gênica de TIMP-1, TIMP-2 e componentes da matriz extracelular envolvidos no processo de fibrose, para que no futuro possamos estabelecer um possível mecanismo terapêutico para a DP.

## Método

Para estabelecer o modelo *in vivo* da DP, animais do grupo Fibrose (n = 14) receberam injeções diretamente na túnica albugínea de 100 µL de solução fibrina e 100 µL de solução trombina humana, nos dias 0 e 5. Animais do grupo Controle (n = 6) receberam injeções de solução salina estéril nos mesmos dias. Todos os animais foram eutanasiados no dia 30 do estudo e tiveram o tecido peniano coletado para análises (Figura 1).

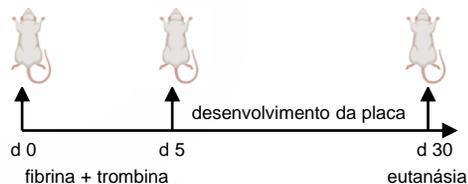


Figura 1. Delineamento experimental.

## Figuras

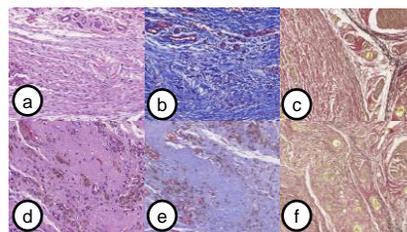


Figura 2. Análises histopatológicas. (a, b, c) coloração de HE, tricômico de masson e verhoeff no grupo Controle, respectivamente; (d, e, f) coloração de HE, tricômico de masson e verhoeff no grupo Fibrose, respectivamente.

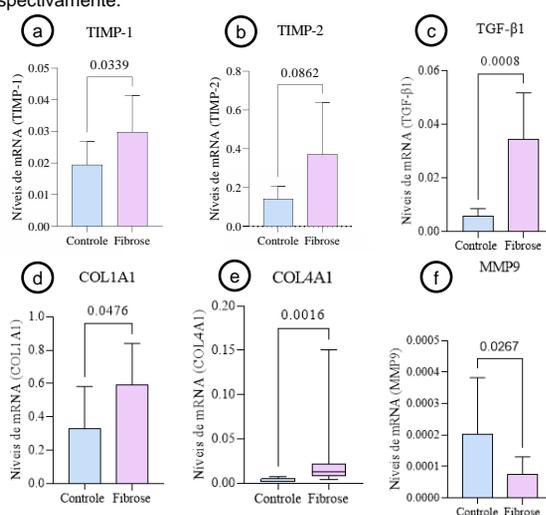


Figura 3. Níveis de expressão dos genes estudados nos grupos Controle e Fibrose.

## Resultados

O modelo animal da DP foi confirmado a partir de alterações histológicas na túnica albugínea características de fibrose. O grupo Controle não apresentou quaisquer alterações histológicas na TA em relação à presença de inflamação e fibrose, como demonstrado pela figura 2 (a: coloração de HE; b: coloração de tricômico de masson; c: coloração de verhoeff). No grupo Fibrose, observamos a formação de placa fibrótica, com desorganização das fibras colágenas e fibras elásticas com aspecto fragmentado, como representado na figura 2 (d: coloração de HE; e: coloração de tricômico de masson; f: coloração de verhoeff).

De acordo com as análises de qPCR, encontramos uma superexpressão significativa de TIMP-1 (p = 0,0339, figura 3a) no grupo Fibrose quando comparado ao Controle. Não encontramos diferença estatisticamente significativa na comparação entre os dois grupos para TIMP-2, embora tenhamos observado que este gene se apresentou mais expresso no grupo Fibrose (p = 0,0862, figura 3b). Observamos que o gene TGF-β1 (p = 0,0008, figura 3c), COL1A1 (p = 0,0476, figura 3d) e COL4A1 (p = 0,0016, figura 3e) estavam superexpressos significativamente no grupo Fibrose quando comparado ao grupo Controle. Já a MMP-9 foi subexpressa de forma significativa no grupo Fibrose em relação ao Controle (p = 0,0267, figura 3f). Para os genes COL3A1, MMP-1, MMP-2 e LOXL2 não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (dados não mostrados).

## Conclusão

De acordo com os nossos resultados preliminares, as análises histopatológicas confirmaram o estabelecimento do modelo animal da DP em ratos, após injeções repetidas de fibrina. Em nosso modelo *in vivo*, mostramos uma superexpressão significativa do gene TIMP-1 e dos genes TGF-β1, COL1A1 e COL4A1. Além disso, demonstramos uma subexpressão significativa da MMP-9 no modelo animal da DP.

Sendo assim, acreditamos que o silenciamento das moléculas TIMPs, poderá caracterizar um novo método terapêutico direcionado para a DP.

## Referências

- Li EV, Esterquest R, Pham MN, Panken EJ, Amarasekera C, Siebert A, et al. Peyronie's disease: pharmacological treatments and limitations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(6):703-13.
- Kwon KD, Choi MJ, Park JM, Song KM, Kwon MH, Batbold D, et al. Silencing histone deacetylase 2 using small hairpin RNA induces regression of fibrotic plaque in a rat model of Peyronie's disease. *BJU Int.* 2014;114(6):926-36.