

RESUMO - CÂNCER

ESTUDO PRÉ-CLÍNICO DO OXIRESVERATROL E SUA ASSOCIAÇÃO COM DOXORRUBICINA NO CÂNCER DE MAMA

Carlos Luan Alves Passos (luh.passosfarmacia@gmail.com)

Christian Ferreira (christianferreira_83@hotmail.com)

Aline Gabrielle Alves De Carvalho (alinegac@gmail.com)

Rafael Garrett Costa (rafael_garrett@iq.ufrj.br)

Felipe Leite De Oliveira (felipe@histo.ufrj.br)

Jerson Lima Da Silva (jerson@bioqmed.ufrj.br)

Eliane Fialho De Oliveira (elianefialho@yahoo.com.br)

Introdução: O câncer é um importante problema de saúde pública mundial, sendo considerado a principal causa de morte nas últimas décadas. No Brasil, estima-se para o triênio 2023-2025, a ocorrência de 73.610 casos de câncer de mama, sendo o câncer de maior incidência em todas as regiões do país. O câncer de mama é altamente heterogêneo, englobando distintos perfis fenotípicos e morfológicos, e, portanto, possui comportamento clínico diferenciado. Para o tratamento, é levado em consideração as características morfológicas, moleculares e o estadiamento da doença. A quimioterapia pode

ser a primeira modalidade utilizada no tumor primário de mama de grande porte, localmente avançado, e é realizada com a combinação de fármacos de diferentes classes, com objetivos de aumentar os alvos moleculares e reduzir o aparecimento de resistência. Entretanto, esse tipo de terapia não atua apenas nas células cancerosas, mas também nas células saudáveis, resultando nos conhecidos efeitos colaterais. Os produtos naturais são uma importante fonte de substâncias capazes de atuar em diferentes estágios do desenvolvimento tumoral, além de reduzir a toxicidade em células não tumorais. Oxiresveratrol (ORV) é um hidroxiestilbeno encontrado na amora-preta (*Morus nigra* L.), possui diversos efeitos biológicos como atividade antioxidante e anti-inflamatória, considerados mecanismos subjacentes de diversas propriedades farmacológicas. Objetivo: Investigar o efeito do ORV e sua associação com doxorubicina (DOX) em modelos *in vitro* e *in vivo* do câncer de mama. Métodos: Foram utilizadas células tumorais de mama humano MCF-7 e MDA-MB-231 e murino 67NR e 4T1 e células não tumorais MCF-10A e RAW 264.7. A viabilidade foi avaliada pelos ensaios de MTT e azul de trypan, a associação pelo método de isoblograma, o ciclo celular, morte celular, produção de espécies reativas de oxigênio (EROS), potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\psi_m$) e proteínas avaliadas por citometria de fluxo. Os metabólitos foram investigados por cromatografia líquida acoplada a espectrômetro de massas de alta resolução com fonte de ionização por eletrospray (LC-HRMS). Para os ensaios *in vivo*, 15 animais Balb/c fêmeas foram inoculadas através de injeção ortotópica subcutânea na quarta glândula mamária, após o estabelecimento da massa tumoral, os animais foram tratados por via intraperitoneal com 50 mg/kg de ORV a cada 2 dias por 10 dias. Resultados: ORV não apresentou toxicidade nas células não tumorais, porém houve toxicidade e seletividade nas células tumorais de mama humano e murino. Na associação, observamos sinergismos entre os tratamentos, onde ORV reduziu em até 16 vezes a concentração da DOX. Além disso, ORV e associação entre ORV + DOX alteraram a produção de ROS, $\Delta\psi_m$, fases do ciclo celular e levaram as células à apoptose, necrose ou apoptose tardia, além de alterar a morfologia das células e inibir a capacidade clonogênica e migração celular. DOX e seus metabólitos 7-desoxidoxorubicinona e doxorubicinol foram encontrados nas células tratadas, no entanto, após a associação, não foram observados tais metabólitos,

provavelmente devido á sua baixa concentração. Nos ensaios in vivo observamos à redução do peso do tumor, ausência de vasos sanguíneos, além da diminuição de marcadores hepáticos e renais nos animais tratados com ORV em relação ao controle. Conclusão: Observamos o efeito do ORV e sua ação sinérgica com a DOX no câncer de mama, além de reduzir os metabólitos tóxicos do quimioterápico, o que nos leva a sugeri-lo como candidato promissor para futuros ensaios clínicos.

Palavras-chave: câncer de mama; oxiresveratrol; doxorubicina.