



Mecanismos moleculares do híbrido curcumina-resveratrol na indução de efeito quimiopreventivo da carcinogênese colorretal

Mariane Minussi Baptistella¹, Raphaela Rebeca Silveira Assunção², Aléxia Polo Siqueira², Carolina Sales de Oliveira¹, Elda Gonçalves¹, Rafael Fonseca Miranda³, Matheus de Freitas Silveira⁴, Ellen Tardelli Faleiros Lima³; Ester Siqueira Caixeta^{1,5}, Rômulo Dias Novaes^{1,5,6}, Marisa Ionta^{1,5}, Cláudio Viegas Júnior⁴, Pollyanna Francielli de Oliveira^{1,5,7,8}

¹Programa de Pós-graduação em Biociências Aplicadas à Saúde. ²Graduação em Biomedicina. ³Graduação em Farmácia. ⁴Instituto de Química/Programa de Pós-graduação em Química e Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, ⁵Instituto de Ciências Biomédicas, ⁶Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas, ⁷Programa de Pós-graduação em Nutrição e Longevidade, ⁸Instituto de Ciências da Natureza – Universidade Federal de Alfenas. mariane.baptistella@hotmail.com

A quimioprevenção apresenta-se como uma estratégia para minimizar os gastos com o tratamento do câncer, bem como promover alívio clínico aos pacientes. Assim, com base em evidências científicas da eficácia do resveratrol e da curcumina em vias moleculares que levam à carcinogênese, (E) -3- (4-hidroxi- 3-metoxifenil) -N '- (4-metoxibenzilideno) acrilhidrazida (PQM162), um híbrido de curcumina-resveratrol, foi utilizado no atual estudo para a avaliação de seu potencial quimiopreventivo na carcinogênese colorretal. Para a avaliação de lesões pré-neoplásicas no cólon, ratos Wistar foram tratados com PQM162 nas doses de 0,5; 1,0 e 2,0 mg/kg de peso corpóreo (p.c) em três abordagens de tratamento durante 6 semanas: tratamento simultâneo, pré-tratamento e pós-tratamento. As lesões pré-neoplásicas foram induzidas com 1,2 dimetilhidrazina (DMH, 160 mg/kg p.c.). Foram realizadas a avaliação da frequência de focos de criptas aberrantes (FCA), criptas aberrantes (CA), a avaliação da expressão gênica por RT-PCR (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*) e imunohistoquímica para elucidar o mecanismo de ação. *In vitro*, foram realizados os ensaios de migração, ciclo celular e apoptose na linhagem de adenocarcinoma colorretal HCT-8. PQM162 demonstrou ser capaz de reduzir a formação de FCA e CA nos tratamentos simultâneo (dose de 1,0 mg/kg p.c) e pós-tratamento (doses de 1,0 e 2,0 mg/kg p.c). Os dados de expressão gênica demonstraram uma redução na expressão de *TNF- α* (Fator de Necrose Tumoral) e *COX-2* (Ciclo-oxigenase-2). Além disso, foi encontrada uma expressão aumentada de *NRF2* (fator 2 relacionado ao fator nuclear eritróide 2). Nenhuma diferença foi encontrada para os genes *KRAS* (*Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*), *APC* (*Adenomatous polyposis coli*), *DNMT1* (DNA metiltransferase 1) e *TP53* (supressor de tumor p53). A análise imunohistoquímica demonstrou que PQM162 foi capaz de reduzir a expressão dos marcadores COX-2, PCNA (antígeno nuclear de proliferação celular) e β -catenina. Por outro lado, foi capaz de aumentar a expressão de NRF2. *In vitro*, PQM162 demonstra atuar sobre os processos de migração celular, parada do ciclo celular em G2/M e promoção de apoptose. Os resultados obtidos, nas condições experimentais avaliadas, sugerem que PQM162 apresenta potencial quimiopreventivo e quimioterapêutico na carcinogênese colorretal, atuando em vias anti-inflamatória, antioxidante e de proliferação celular.

Palavras-chave: Câncer colorretal; quimioprevenção, curcumina; resveratrol.

Financiamento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – Processo nº 408077/2018-2), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG).