



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

**Mariane Minussi Baptistella<sup>1</sup>, Raphaela Rebeca Silveira Assunção<sup>2</sup>, Aléxia Polo Siqueira<sup>2</sup>, Carolina Sales de Oliveira<sup>1</sup>, Elda Gonçalves<sup>1</sup>, Rafael Fonseca Miranda<sup>3</sup>, Matheus de Freitas Silveira<sup>4</sup>, Ellen Tardelli Faleiros Lima<sup>3</sup>; Ester Siqueira Caixeta<sup>1,5</sup>, Rômulo Dias Novaes<sup>1,5,6</sup>, Marisa Ionta<sup>1,5</sup>, Cláudio Viegas Júnior<sup>4</sup>, Pollyanna Francielli de Oliveira<sup>1,5,7,8</sup>**

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Biociências Aplicadas à Saúde. <sup>2</sup>Graduação em Biomedicina. <sup>3</sup>Graduação em Farmácia. <sup>4</sup>Instituto de Química/Programa de Pós-graduação em Química e Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, <sup>5</sup>Instituto de Ciências Biomédicas, <sup>6</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas, <sup>7</sup>Programa de Pós-graduação em Nutrição e Longevidade, <sup>8</sup>Instituto de Ciências da Natureza – Universidade Federal de Alfenas. [mariane.baptistella@hotmail.com](mailto: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- $\alpha$*  (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  $\beta$ -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).