

AValiação dos potenciais de nefroproteção e quimiorreversão da resistência a DOXORRUBICINA POR FLAVONOIDE MODIFICADO, RUTINA HIDROLISADA, NA NEOPLASIA COLORRETAL



Marina Sabatini Cordeiro, Marina Zecchini Lopes, Maycon Giovanni Santana, Ana Carolina dos Santos Rennó, Bruno Paiva, Milenna Padovani, Giúlia Carli Mendes, Denise Gonçalves Priolli
E-mail apresentador: milennapadovani97@gmail.com
Universidade São Francisco – USF



CAAE #002.09.2015

INTRODUÇÃO

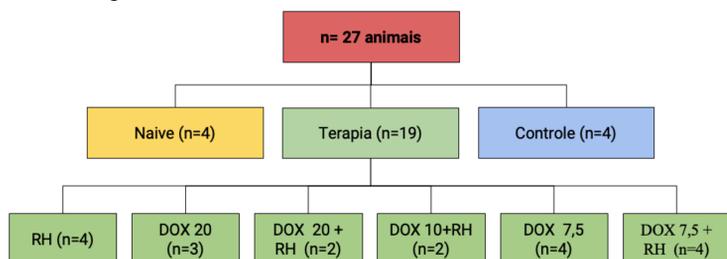
Doxorrubicina (DOX) é um antineoplásico apresenta potencial de dano tecidual e complicações sistêmicas, como o desenvolvimento de Injúria Renal, que parece ser dependente de dose e tempo de exposição ao quimioterápico. Outra adversidade ao seu uso é o desenvolvimento de quimioresistência, entre eles para tumores colorretais. Medidas para prevenção de toxicidade renal e de reversão da quimioresistência relacionada à Doxorubicina são importantes para reduzir comorbidades do paciente oncológico e garantir boa resposta ao tratamento. Flavonoides apresentam propriedades antioxidantes, antitumorais e citoprotetoras e, associados a antineoplásicos têm mostrado reversão de quimioresistência. A Rutina Hidrolisada (RH) é flavonóide modificado da Rutina, mas possui melhor biodisponibilidade, permitindo ação biológica otimizada e garantindo sua atividade citoprotetora para tecidos normais. Desta forma, merece serem avaliados seus efeitos na nefroproteção e reversão da quimioresistência.

OBJETIVOS

Avaliar a nefroproteção e reversão de quimioresistência a Doxorubicina pela Rutina Hidrolisada em modelo de câncer colorretal.

METODOLOGIA

Cultura de células – viabilidade determinada por câmara de Neubauer e avaliada pelo corante Azul de Tripan;



RESULTADOS

Sinais clínicos de toxicidade e alterações histológicas renais foram encontradas nos animais tratados com Doxorubicina em doses de 10 e 20 mg/Kg, mesmo quando associada Rutina Hidrolisada. Houve um caso de óbito (DOX 10+RH).

Congestão glomerular foi encontrada em todos os animais dos grupos DOX 10+RH/ DOX 20/ DOX 20+RH. Perda de peso não foi observada nos grupos Controle, RH e DOX 7,5+RH.

Redução tumoral ocorreu exclusivamente nos animais do grupo DOX 7,5+RH, os quais também não desenvolveram lesões estruturais renais e não manifestaram toxicidade clínica.

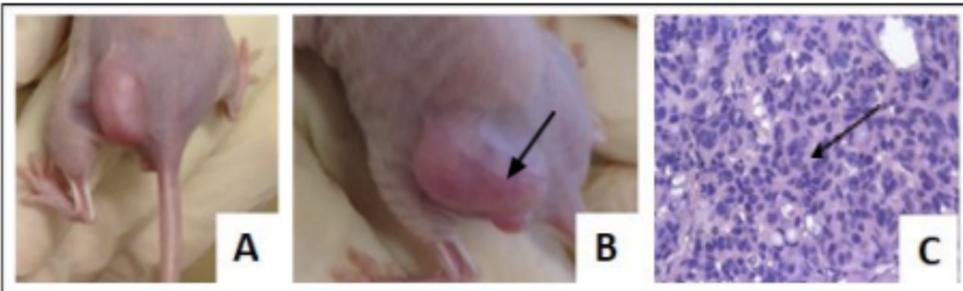


Figura 1. Modelo de xenoenxerto de carcinoma de cólon em camundongos atímicos. As características macroscópicas apontam para a neoplasia local, crescimento rápido, consistência endurecida, fixação a planos profundos e aumento de vascularização local. À direita, microfotografia demonstrando presença de carcinoma indiferenciado. Notar núcleos hipercolorados e ausência de formação glandular, típica de carcinoma indiferenciado [HE- 40x].

Além de padrão comparativo por seu efeito quimioterápico estabelecido, o emprego da doxorubicina permite avaliar possível desenvolvimento de quimioresistência por mutação celular. Obteve-se com doxorubicina diferentes porcentagens de viabilidade para cada tipo celular, excluindo a possibilidade de resistência e/ou mutação da linhagem celular estudada.

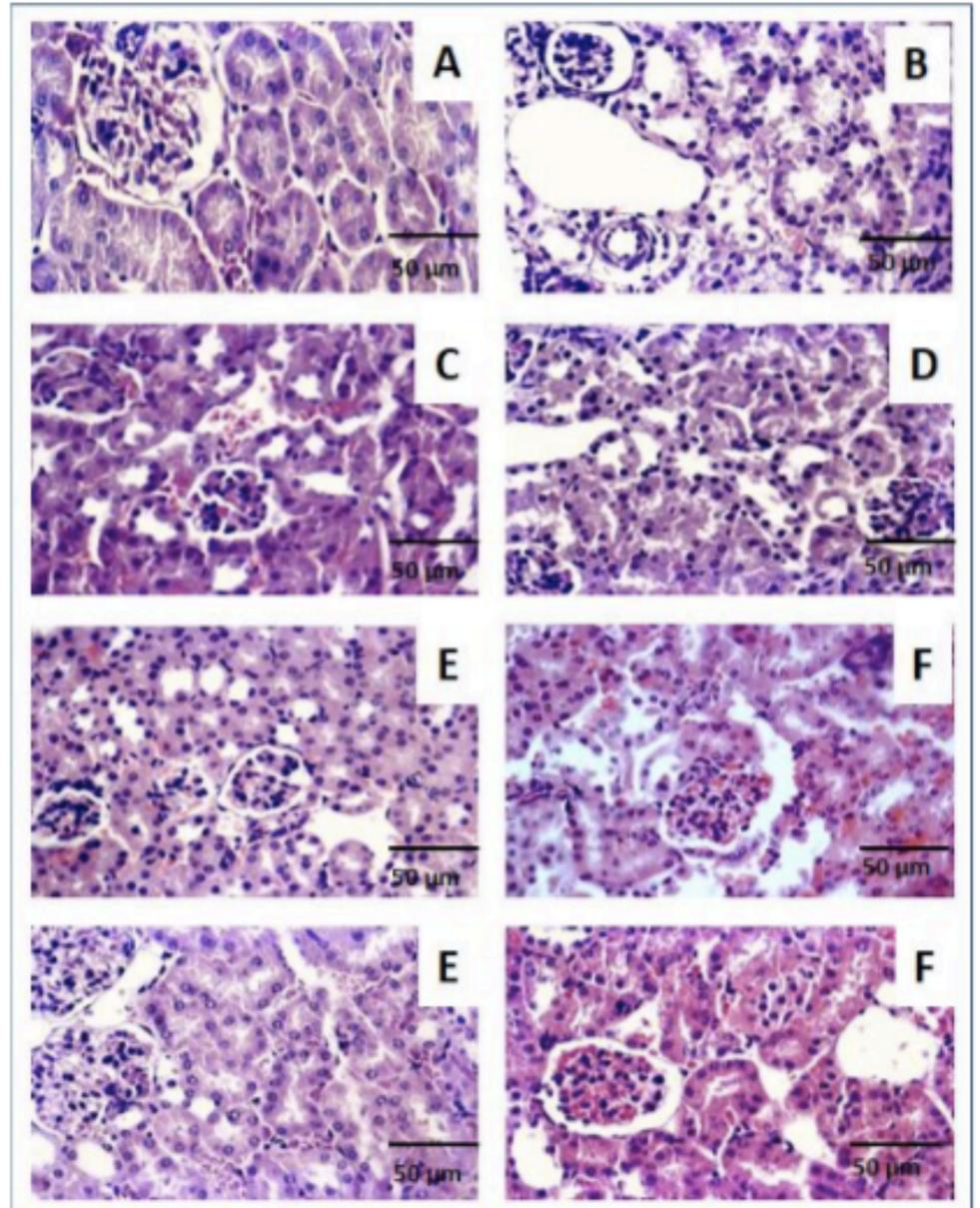


Figura 2. Fotomicrografia de cortes renais dos diferentes grupos experimentais. A- Grupo Naive. B- Grupo Controle. C. Grupo RH. D. Grupo DOX 7,5+RH. E. Grupo DOX 7,5. F. Grupo DOX 20+ RH. G. Grupo DOX 10 +RH. H. Grupo DOX 20. A, B, C, D, E - estruturais renais habituais. Glomérulos bem definidos, sem congestão de hemácias em seus capilares, túbulos com epitélio simples sem deformidades. F. - congestão glomerular e tubular; G. Grupo DOX 10 +RH: necrose tubular e deformidade glomerular; H. - congestão glomerular. H&E, 40x.

Ademais, 4 animais do grupo DOX 7,5+RH houve redução de volume tumoral sem efeitos tóxicos clínicos, sem perda de peso e sem dano estrutural renal.

CONCLUSÃO

Pode-se supor, a partir destes resultados preliminares, que a Doxorubicina é nefrotóxica na dose habitualmente utilizada (10 e 20 mg/Kg). Quando a Rutina Hidrolisada é associada a Doxorubicina em dose inferior ao usualmente utilizado, ou seja, na dose de 7,5 mg/Kg há inibição do crescimento tumoral, possivelmente por reversão da quimioresistência e sem existir nefrotoxicidade. Para que estas hipóteses sejam confirmadas, estudo estatístico dos resultados deverá ser executado.

REFERÊNCIAS

- AMES, B.; SHIGENAGA, M.; HAGEN, T. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc. Natl. Acad. Sci.* v.90, p.7915–7922, 1993.
- FAN H.Y.; YANG M.Y.; QI, D.; ZHANG Z.K.; ZHU L.; SHANG-GUAN X.X.; LIU K.; XU H.; CHE X. Salvianolic acid A as a multifunctional agent ameliorates doxorubicin-induced nephropathy in rats. *Sci Rep.* v. 5, p.12273, 2015.
- KHALIL, S.R.; MOHAMMED, A.T.; AMIR H. ABD EL-FATTAH, A.H.; ZAGLOOL, A.Z. Intermediate filament protein expression pattern and inflammatory response changes in kidneys of rats receiving doxorubicin chemotherapy and quercetin. *Toxicology Letters* v. 288, p. 89–98, 2018.
- SUTARIYA, B.; SARAF, M. α -asarone reduce proteinuria by restoring antioxidant enzymes activities and regulating necrosis factor κ B signaling pathway in doxorubicin-induced nephrotic syndrome. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v.98, p. 318–324, 2018.
- ZHOU, J.Y. QI-Dan Fang ameliorates adriamycin-induced nephrotic syndrome rat model by enhancing renal function and inhibiting podocyte injury. *J. Ethnopharmacol.*, v. 151, n.3, p. 1124–1132, 2014.