

Novos derivados retinoides induzem morte por apoptose e parada de ciclo celular na linhagem de câncer de mama MCF-7

Natan de David^{1,2}; Rodrigo Juliano Oliveira^{1,2,3}; Maria de Fátima de Cepa Matos², Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal², Andréia Conceição Milan Brochado Antonioli Silva^{1,3}; Eliane Borges de Almeida⁴, Fabrício Garmus Sousa^{1,2}; Adriano Cesar de Moraes Baroni²; Renata Matuo^{1,2}.

¹Centro de Estudos em Células Tronco, Terapia Celular e Genética Toxicológica (CeTroGen), Núcleo de Hospital Universitário (NHU), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil.

²Programa de Mestrado em Farmácia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil.

³Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, Faculdade de Medicina “Dr. Hélio Mandetta” (FAMED), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil.

⁴Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil.

O câncer de mama é o segundo tipo mais comum de câncer no mundo e o mais comum entre as mulheres. Os retinoides são derivados naturais e sintéticos da vitamina A capazes de promover diferenciação, apoptose e controle de proliferação em linhagens tumorais. A proposta deste trabalho foi avaliar o potencial citotóxico de duas novas moléculas retinoides e sua associação a doxorubicina na linhagem tumoral MCF-7. A citotoxicidade dos compostos foi avaliada juntamente com sua capacidade de induzir danos ao DNA, paradas de ciclo celular e apoptose, por meio dos ensaios de MTT, cometa, ciclo celular por citometria de fluxo e ensaio morfológico de apoptose. Foram avaliados tratamentos com períodos curtos de exposição (4h) seguidos ou não de recuperação em meio livre de droga (4h+16h). Os resultados demonstraram que os compostos diminuem a viabilidade celular e apresentam efeito aditivo quando combinados com a doxorubicina. Em períodos curtos de exposição causam morte celular por apoptose, sendo que o mecanismo de morte não está relacionado com danos no DNA. No entanto, a associação com a doxorubicina potencializa os danos ao DNA induzidos pelo quimioterápico. Ambos retinoides demonstram pronunciado efeito sobre o ciclo celular, induzindo paradas em G1. Os retinoides avaliados neste trabalho são capazes de diminuir a viabilidade celular da linhagem MCF-7 por um mecanismo que não envolve lesão ao DNA celular, apresentando efeito aditivo quando combinados com a doxorubicina. Estas observações levantam a possibilidade de que doses farmacológicas de retinoides podem ter benefício clínico no tratamento de câncer de mama.

Palavras-chave: Câncer de Mama; Receptores retinoides; Receptor RAR α .

Apoio Financeiro: Conselho Nacional de Auxílio à Pesquisa Científica (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul (FUNDECT), Programa de Educação Tutorial (PET- Farmácia/UFMS).