

PROSPECÇÃO DA CITOTOXICIDADE DE PRODUTOS NATURAIS PARA IDENTIFICAÇÃO DE PRINCÍPIOS ATIVOS MODULADORES DA AUTOFAGIA

Luciano B. dos Santos¹; Cleidiane S. Rocha²; Mauricio S. Baptista²; Waleska K. Martins¹

¹Universidade Anhanguera de São Paulo (UNIAN-SP); ²Instituto de Química – Universidade de São Paulo
lucianohitec@gmail.com

Introdução

Autofagia é um processo altamente conservado responsável pela manutenção da homeostase celular e integridade genômica em células de mamíferos. No contexto tumoral, a autofagia se destaca com um papel citoprotetor, atribuindo resistência à quimioterapia às células tumorais. Assim, autofagia tem emergido como um alvo terapêutico na oncologia. Para contribuir para a identificação de fontes promissoras de ativadores ou inibidores da autofagia, avaliaram-se 25 extratos naturais comercializados pela FarmaService Bioextract LTDA.

Casuística e Métodos

Realizaram-se ensaios colorimétricos MTT, NRU e CVS, bem como a medição da autofagia com base em uma plataforma biotecnológica (AAU, Arbitrary Autophagy Units) - Martins et al. (2013). Essa plataforma permite realizar análises simultâneas de várias condições biológicas e tratamentos, correlacionando a resposta celular com a ativação da autofagia dependendo do valor do índice arbitrário AAU. Segundo os valores arbitrários $< 1,5$ ou $\geq 1,5$, avaliaram-se quais bioextratos naturais estariam modulando autofagia citoprotetora ou pró-morte, em células não-malignas imortalizadas HaCaT.

Resultados

Os 15 extratos contendo terpenoides, saponinas ou ácidos fenólicos foram significativamente mais citotóxicos (95% IC 42,4 a 46,7%, $p < 0,05$) em comparação àqueles (10) com alto teor de flavonoides. Entre os mais citotóxicos e com $AAU \geq 1,5$, cuja diminuição na sobrevivência celular foi significativamente correlacionada ($p < 0,001$) e fortemente (coeficiente linear 0,9) ao aumento da autofagia, destacam-se os extraídos de *Glabra Glycyrrhiza* (alcaçuz), *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) e *Salvia officinalis* (salvia). Ao contrário de *Stryphnodendron*, os demais contêm principalmente terpenoides e saponinas. Por outro lado, *Stryphnodendron* tem altos níveis de ácidos fenólicos e taninos condensados. A identificação de moduladores de autofagia utilizando a plataforma AAU corrobora dados da literatura, indicando ácidos fenólicos, como ácido elágico, assim como urolitina A, como ativadores de morte associada à autofagia em células de câncer cólon-retal. Além disso, o extrato à base de salvia que contém altos níveis do terpenoide ácido ursólico pode ativar a autofagia pró-sobrevivência. Embora essa identificação de extratos seja promissora para o isolamento de novos agentes antitumorais com foco na modulação da autofagia como alvo terapêutico, estudos moleculares relativos ao fluxo autofágico são necessários para comprovar essa premissa.

Resultados

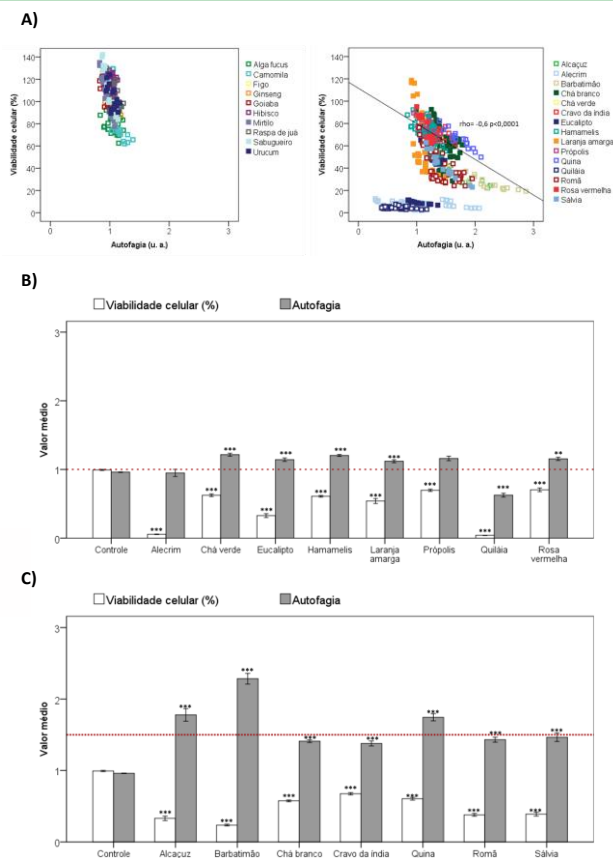


Figura 1: A) Análise da correlação entre autofagia (AAU) e viabilidade celular dada por MTT em células HaCaT após o tratamento com os extratos a 1% (v/v) por 24 h. Em (B) estão representados potenciais ativadores de autofagia citoprotetora ($AAU < 1,5$) e em (C) potenciais moduladores da autofagia pró-sobrevida a pró-morte ($AAU \geq 1,5$).

Conclusões

- A plataforma AAU se mostra como uma plataforma eficiente para rastreamento de promissores moduladores da autofagia pró-sobrevivência ou pró-morte.
- Os extratos ricos em flavonoides são menos citotóxicos em comparação àqueles contendo ácidos fenólicos, taninos, terpenoides e saponinas,
- Os extratos mais citotóxicos ricos em terpenoides e saponinas (alcaçuz e salvia) ou em ácidos fenólicos e taninos (barbatimão) se destacam por promoverem menor sobrevivência celular, cuja diminuição se correlacionou significativamente e fortemente (i.e., $r = -0,9$) ao aumento do conteúdo lisossomal ($AAU \geq 1,5$). Assim, os extratos *Glabra Glycyrrhiza* (alcaçuz), *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) e *Salvia officinalis* (salvia) se mostram como promissores moduladores da autofagia pró-sobrevida para pró-morte.

Apoio e agradecimentos