

5-FU e Morfina combinados apresentam efeito potencializado e mais seletivo em modelos celulares de Adenocarcinoma Gástrico com expressão de PIWI

Rodrigues TVP^{1,2}, Moysés DA¹, Fonseca SSS¹, Ramos INF¹, Teixeira EB¹, Silva MGOP¹, Araújo TMT¹, Silva MF^{1,2}, Moraes ERL^{1,2}, Araújo SO^{1,2}, Silva WC^{1,2}, Aquino MS^{1,2}, Assumpção PP¹, Khayat AS^{1,2}.

¹Núcleo de Pesquisa em Oncologia, Universidade Federal do Pará;

²Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará.

Introdução

O adenocarcinoma gástrico é uma neoplasia maligna originada da camada mucosa do estômago. Entre os fatores envolvidos na carcinogênese desta neoplasia existe a desregulação de RNAs não codificantes que interagem com a proteína piwi (piRNAs), e que desta forma podem silenciar/regular a transcrição de RNAs alvos. Estudos demonstraram que pacientes com menor expressão de da proteína piwi apresentaram uma sobrevida global significativamente melhor em relação aos pacientes com maior expressão, sugerindo ser um fator importante no câncer gástrico.

Casuística e Métodos

A expressão alterada de piwi pode, por meio do piRNA, desregular outros genes e impactar na resposta à terapia. Logo, o presente estudo investigou os efeitos isolados e combinados da Morfina, sendo um reposicionamento de um opióide comumente usado para o tratamento da dor oncológica, e do 5-Fluorouracil (5-FU), um quimioterápico de primeira linha para o câncer gástrico. Para isso, foram utilizadas as linhagens AGP01 (Ascite Gástrica Paraense 01), AGP01-PIWI (Ascite Gástrica Paraense 01 com gene PIWI nocauteado) e MRC-5 (fibroblasto pulmonar não neoplásico, como controle), todas de origem humana, foram submetidas a ensaios de viabilidade celular por MTT dos fármacos isoladamente e posteriormente com o combinado desses medicamentos, com tempo de tratamento de 72h. Também, foi calculado o índice de seletividade para verificar o potencial de ação na redução de viabilidade de células tumorais em comparação às células não neoplásicas.

Resultados

Os resultados deste estudo evidenciaram o valor da IC50 dos tratamentos com Morfina em 192 µM e com 5-FU em 1,17 µM na linhagem AGP01; e na linhagem AGP01-PIWI o IC50 foi de 288,8 µM para a Morfina e 7,82 µM para o 5-FU, significativamente maior do que em AGP01 (P=0,0012); já a linhagem MRC-5 teve o IC50 de 143,3 µM para a Morfina e 7,6 µM para o 5-FU.

Resultados

Em um segundo momento de avaliações in vitro, foi calculado a IC50 para a combinação dos fármacos, sendo de 68,7 µM para Morfina e 0,42 µM para 5-FU na linhagem AGP01, notadamente havendo uma potencialização do efeito quando em combinação, como ilustrado no gráfico da figura 1; ademais, foi observado os IC50 em 166,9 µM para Morfina e 4,52 µM para 5-FU na AGP01-PIWI; além de 160,6 µM para Morfina e 8,52 µM para 5-FU na linhagem MRC-5.

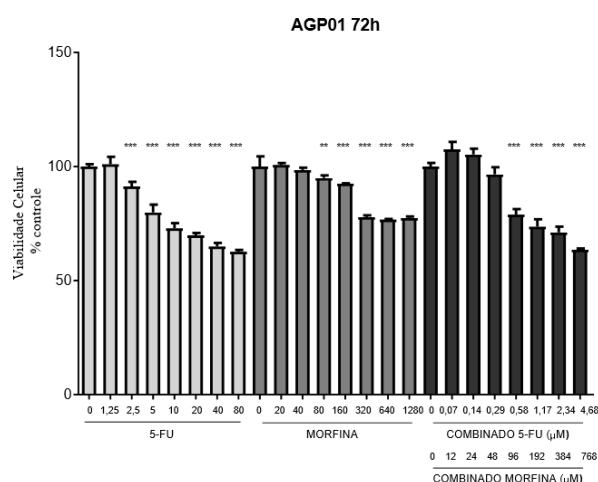


Figura 1: Gráficos de viabilidade celular em % do controle por concentrações de tratamento de 5-FU, Morfina e Combinado em µM.

Os índices de seletividade (IS) do tratamento isolado de 5-FU foram bem maiores na linhagem AGP01 (IS=6,49), do que na AGP01-PIWI (IS=0,97); a Morfina não apresentou seletividade para ambas as linhagens. Já no tratamento combinado observamos que ambos os fármacos foram mais seletivos na linhagem AGP01 com um IS=2,34 para morfina e IS=20,3 para o 5-FU, como mostrado na tabela 1. Ao fazer a análise de interação dos fármacos, constatamos que houve sinergismo apenas na AGP01.

	5-FU	MORFINA	COMBINADO
AGP01	6.49	0.75	2.34 (MORFINA); 20.3 (5-FU)
AGP01-PIWI	0.97	0.50	0.96 (MORFINA); 1.88 (5-FU)

Tabela 1: Índices de seletividade de 5-FU, Morfina e Combinado para as linhagens AGP01 e AGP01-PIWI

Conclusões

Portanto, sugere-se que o uso combinado de Morfina e 5-Fluorouracil reduz a viabilidade celular de forma importante e mais significativa que o uso isolado deles na linhagem que expressa o gene PIWI, apresentado um sinergismo dos medicamentos e um aumento de seletividade para a linhagem cancerígena em relação à célula não neoplásica, e por último, entusiasticamente, evidenciando que essa estratégia terapêutica pode favorecer especialmente aqueles pacientes que apresentam menor sobrevida global. Nossos resultados corroboram com outros estudos em que o uso combinado de fármacos ou ainda quimioterápicos em combinação com substâncias naturais proporcionam um aumento da ação citotóxica deles, o que demonstra a importância de mais investigações nessa linha de pesquisa.

Contato

E-mail: thaisa.rodrigues@icb.ufpa.br