



EFEITO PRÉ-CLÍNICO DO FLAVONOIDE LUTEOLINA NA MUCOSITE INTESTINAL INDUZIDA POR IRINOTECANO

Thaise Boeing^{1*}, Silvia Speca², Lincon Somensi¹, Luisa Mariano¹, Benhur Cury¹, Anthony Mena², Mariana Anjos¹, Nara Quintão¹, Laurent Dubuqoy², Luisa M. da Silva¹, Sérgio F. de Andrade¹.
¹UNIVALI, Brasil. ²Université de Lille, França. *tize.thaise@gmail.com

INTRODUÇÃO

Embora o irinotecano seja um dos principais agentes utilizados no tratamento do câncer colorretal, ele está associado a um risco elevado de desenvolver mucosite intestinal. Com foco no desenvolvimento de alternativas para lidar com esse efeito adverso, avaliamos o efeito da luteolina, um flavonoide conhecido por suas inúmeras propriedades biológicas.

MATERIAL E MÉTODOS

Camundongos foram tratados por 14 dias com veículo ou luteolina (3 - 30 mg/kg v.o ou i.p). Do sétimo ao décimo dia, o irinotecano foi administrado por via intraperitoneal (75 mg/kg) para induzir a mucosite. O peso corporal dos camundongos, score da diarreia e a hipersensibilidade mecânica foram analisados. Após a eutanásia, o peso, edema, e a permeabilidade vascular do intestino delgado e do cólon foram medidos. Os parâmetros histológicos, oxidativos e inflamatórios foram analisados, assim como as junções de oclusão ZO-1 e ocludina por imunofluorescência. A possível interferência da luteolina na atividade antitumoral do irinotecano foi avaliada em camundongos com melanoma. Para determinar o mecanismo de ação da luteolina, estudos in vitro foram realizados utilizando células intestinais humanas (Caco-2 e células Caco-2 PPAR γ knock-down), PCR e técnica de ELISA. CEUA: 021/16p.

RESULTADOS

Luteolina 30 mg/kg preveniu os danos induzidos pelo irinotecano, reduzindo a perda de peso dos animais, o score da diarreia, e o encurtamento do intestino, sem alterar a taxa de motilidade digestiva. Além disso, o irinotecano induziu uma hipersensibilização secundária nos camundongos que foi reduzida pela luteolina. A análise histológica confirmou que a luteolina preveniu o

encurtamento das vilosidades, vacuolização, e a apoptose de células e preservou a produção de mucina no duodeno e no cólon, bem como impediu o rompimento das junções de oclusão ZO-1 e ocludina. O tratamento com a luteolina mitigou o stress oxidativo induzido pelo irinotecano (reduziu ROS e LOOH e aumentou antioxidantes endógenos) e a inflamação (diminuiu a atividade da MPO, os níveis de TNF, IL-1 β , e IL-6; e aumentou IL-4 e IL-10). Importante, a luteolina não interferiu na atividade antitumoral do irinotecano em abordagens in vivo e in vitro. Nos estudos in vitro, o irinotecano diminuiu a expressão do PPAR γ , e aumentou a expressão de genes inflamatórios e oxidativos em células intestinais humanas, enquanto a luteolina aumentou a expressão de PPAR γ , HO-1, SOD e diminuiu a expressão de IL-1 β e iNOS. Quando as células foram coestimuladas com luteolina e irinotecano, o flavonoide reverteu a inflamação e o desequilíbrio oxidativo provocados pelo quimioterápico. Quando estes experimentos foram realizados em células reguladas negativamente para o PPAR γ , a luteolina perdeu a capacidade de aumentar a expressão gênica do PPAR γ , e de reverter o efeito do irinotecano em todos os genes testados, com exceção da IL-1 β .

CONCLUSÃO

Os resultados aqui obtidos evidenciam o efeito da luteolina na atenuação da mucosite intestinal induzida pelo irinotecano, mediado pelo seu efeito antioxidante e antiinflamatório, através da modulação da via de sinalização dependente de PPAR γ .

AGRADECIMENTOS

CNPQ, CAPES.