

O EFEITO DA CURCUMINA NA EXPRESSÃO DA CAVEOLINA-3 EM CORAÇÃO DE RATOS TRATADOS COM DOXORRUBICINA

Raissa Silva Frota¹, Nathália Machado Seixo de Britto², Felipe dos Santos Arruda², Vinícius de Paula Faria², Danilo Figueiredo Soave³, Mara Rúbia Nunes Celes².

¹ – Discente de Medicina, Universidade de Rio Verde, Goianésia, GO, Brasil.

² - Departamento de Biociência e Tecnologia, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

³ - Departamento de Morfologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde, Goianésia, GO, Brasil.



Contato:
raissasilvafrota@gmail.com
rubia.celes@gmail.com

INTRODUÇÃO

Estudos sobre o câncer demonstraram a relação entre patogênese da doença e várias mutações genéticas; no entanto, mesmo com o conhecimento dos mecanismos de desenvolvimento e da base molecular das lesões neoplásicas, o tratamento e a cura da doença permanecem um problema persistente. Atualmente, a doxorubicina é a droga antitumoral mais amplamente usada na terapia antineoplásica. No entanto, sua toxicidade afeta tecidos saudáveis, sendo a cardiotoxicidade um dos principais efeitos colaterais desse medicamento. Na tentativa de reduzir a toxicidade celular, novos alvos terapêuticos têm sido investigados; assim, a curcumina aparece como uma alternativa devido à sua comprovada ação anti-inflamatória e antioxidante.

OBJETIVOS

O presente estudo investigou o efeito da curcumina na expressão da Caveolina-3 no coração de camundongos tratados com quimioterápico com doxorubicina.

MÉTODOS

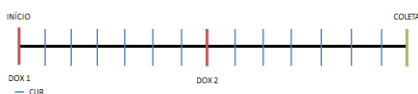
Camundongos C57Bl/6, pesando 25g, foram submetidos à injeção de DOX (i.p.) nas concentrações de 18 e 32 mg/Kg de peso e submetidos à injeção de DOX (i.p.) e tratados com CUR (por gavagem diária) na concentração de 50mg/Kg de peso/dia.

O coração dos animais dos diferentes grupos foram coletados, processados, corados por HE e Van Gieson e submetidos à análise histopatológica e quantificação das áreas de colágeno.

Análise estatística foi realizada utilizando o software *GraphPad Prism7*. Comparações múltiplas entre os grupos foram feitas pela análise de variância (ANOVA- one way) e pós-teste de Tukey

Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA, Universidade Federal de Goiás – UFG (protocolo de número 050/16).

Desenho Experimental:



RESULTADOS

Após 15 dias do experimento, a análise histopatológica do coração por HE revelou áreas de miocitólise, vacuolização citoplasmática e variação no tamanho nuclear. A análise do colágeno usando a coloração Picrosírius demonstrou um aumento da concentração de colágeno nos grupos tratados e não tratados com a maior concentração de doxorubicina. Além disso, a análise da expressão da proteína Caveolina-3 realizada pelo Western Blot mostrou níveis aumentados de Caveolina-3 nos grupos que receberam apenas Doxorubicina.

Tabela 1: Avaliação Morfológica do coração dos animais injetados com diferentes concentrações de DOX tratados com CUR apresentaram:

Grupos	Miocitólise	Isquemia	Edema	Fibroblasto	Vacuolização	Varição do tamanho nuclear	Infiltrado inflamatório
DOX-32	+++	+	+	+++	++	+	+
DOX-18	++	+	+	+++	+	+	-
DOX-18+CM	+	-	-	+++	+	-	-
DOX-32+CM	++	+	-	+++	+	+	-
CTL	-	-	-	+	-	-	-

(-) Ausência destes parâmetros, (+) Leve, (++) Moderada, (+++) Acentuada

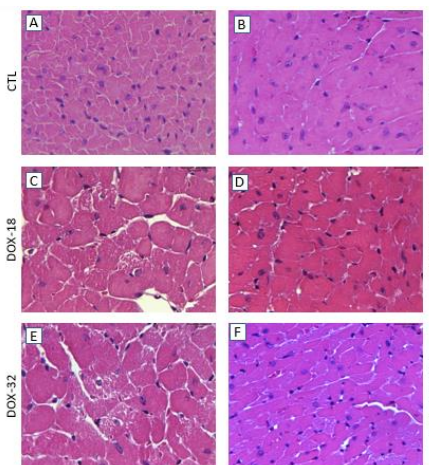


Figura 1: Avaliação morfológica do coração: (A) Animais grupo Controle; (B) Animais grupo Controle com CUR 50 mg/kg; (C) Animais injetados com DOX-18 mg/kg; (D) Animais injetados com DOX-18 mg/kg e tratados com CUR (DOX-18+CUR) 50 mg/kg; (E) Animais injetados com DOX-32 mg/kg; (F) - Animais injetados com DOX-32 mg/kg e tratados com CUR (DOX-18+CUR) 50 mg/kg

Análise Morfométrica da porcentagem de área de colágeno no coração dos animais

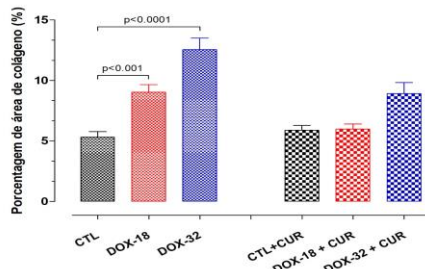


Figura 2: Análise quantitativa de colágeno após 15 dias no coração dos animais submetidos à injeção de DOX tratados e não tratados com CUR. O gráfico mostra um aumento significativo nas porcentagens de colágeno no coração dos animais submetidos à DOX-32 mg/kg tratados com CUR quando comparado ao grupo submetido a DOX. (ANOVA – Teste Tukey).

Análise do perfil de expressão proteica de Caveolina-3 no miocárdio dos animais

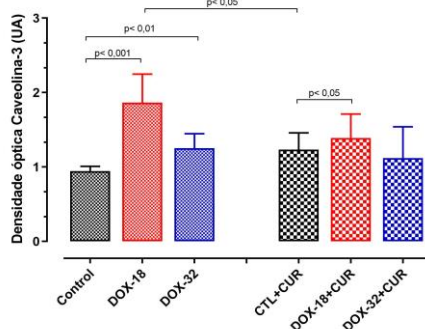


Figura 3: Análise do perfil de expressão proteica de Caveolina 3 por Western Blot no miocárdio dos animais. Grupos: submetidos a DOX em diferentes concentrações (DOX-18 e DOX-32), animais submetidos a DOX e tratados com CUR (DOX-18+CUR e DOX-32+CUR), animais controle e animais tratados com CUR. Houve diferença estatística no grupo submetido à DOX-18 quando comparados com DOX-32. Já nos grupos DOX18+CUR e DOX-32+CUR houve um discreto aumento sem diferenças estatísticas. (ANOVA – Teste Tukey).

CONCLUSÕES

Esses resultados confirmam a ação cardiotoxicidade da doxorubicina e os dois efeitos diferentes parecem estar relacionados à concentração do medicamento. Por outro lado, a Curcumina apresentou papel anti-inflamatório e antioxidante, reduzindo a formação de lesões no coração. Em relação aos níveis de Caveolina-3, essa expressão proteica foi aumentada em baixas dosagens de Doxorubicina, indicando que, quando a agressão é muito intensa, não há alteração dos níveis de Caveolina-3 e, consequentemente, esse ponto de proteína não atua como um possível mecanismo compensatório, levando a morte celular.