

AVALIAÇÃO DA COMBINAÇÃO 5-FLUOROURACIL E CURCUMINA NA LINHAGEM CELULAR DE ADENOCARCINOMA COLORRETAL HUMANO HT-29

Rieth GB^{1,2}, Conter LU²
Grivicich I^{1,2}

¹Curso de Medicina da Ulbra; ²Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde, Ulbra

Introdução

O câncer colorretal é um tumor que acomete algum segmento de intestino grosso e reto. No Brasil foram estimadas mais de 15.000 mortes no ano de 2013 e estimou-se mais de 34.000 novos casos para o ano de 2016. A remoção cirúrgica do segmento afetado de intestino é o tratamento de primeira escolha. O uso da quimioterapia adjuvante após a cirurgia nos pacientes com metástases se faz necessário. Estima-se que a quimioterapia sistêmica adjuvante reduz em cerca de 30-40% o risco de recidiva da doença.



Objetivo

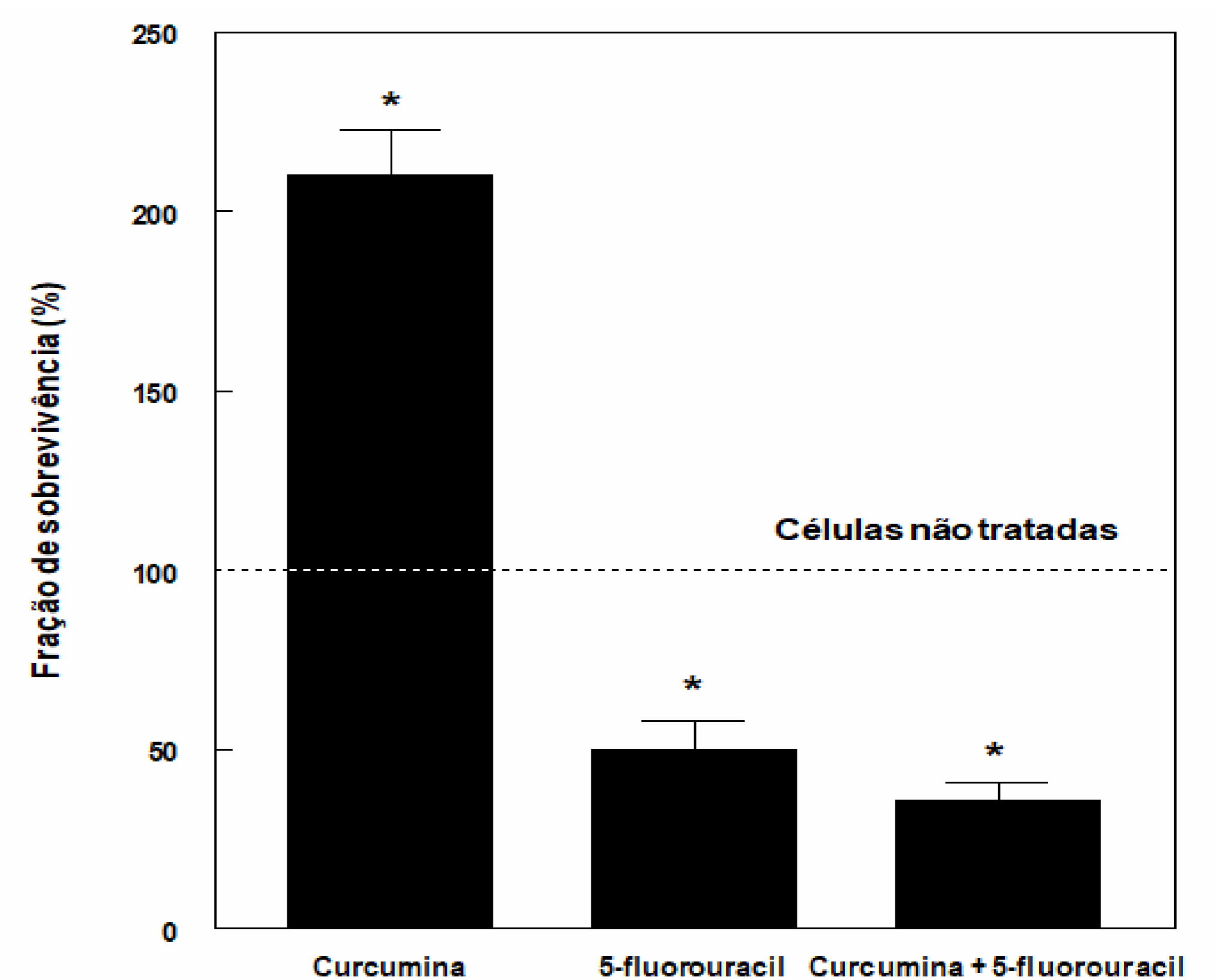
Avaliar o efeito da combinação entre 5-Fluorouracil (5-FU) e a Curcumina na linhagem de Adenocarcinoma Colorretal humano HT-29.

Metodologia

Foi utilizada a linhagem celular de Adenocarcinoma Colorretal HT-29 em que as células foram mantidas com meio de cultura RPMI-1640 contendo L-glutamina 2% (p/v) e soro fetal bovino 10% (v/v) em condições adequadas de cultivo. O estudo utilizou o ensaio colorimétrico de MTT ((3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide) para determinar a citotoxicidade aguda e os valores de IC₅₀, ou seja, a quantidade necessária dos compostos para inibir 50% do crescimento celular. Neste ensaio, as células são expostas aos tratamentos por 24 h e a seguir são coradas com MTT e analisadas em comprimento de onda de 540 nm. Para avaliar a citotoxicidade tardia, foi realizado o Ensaio de Formação de Colônias celulares, onde as células são expostas aos compostos por 24h e após são cultivados por 10 dias em meio de cultura sem os tratamentos.

Resultados

Após ser feito o ensaio colorimétrico do MTT, observou-se um IC₅₀ de 9,8 μ M \pm 1,0 para a Curcumina e 8,2 μ M \pm 1,3 para o 5-Fluoracil. O cotratamento com Curcumina (IC₅₀) associado ao 5-FU não alterou o efeito do 5-FU, isto é, não modificou o valor de IC₅₀. O Ensaio de Formação de Colônias celulares (Figura 1), mostrou que a Curcumina, em tratamento isolado, estimulou o crescimento celular em aproximadamente duas vezes em relação às células não tratadas, sugerindo que, em longo prazo, a Curcumina não é citotóxica ao passo que o 5-Fluoracil, quando também em tratamento isolado, reduziu o crescimento em 50%, demonstrando que o dano agudo se mantém após 10 dias. Já o tratamento combinado com Curcumina (IC₅₀) e 5-FU (IC₅₀) levou a uma redução na formação de colônias em aproximadamente 70%. Esta observação demonstra um efeito sinérgico entre esses compostos, mesmo que este efeito não tenha sido observado no tratamento agudo, sugerindo que o tratamento por 24h causa um dano subletal, que irá se manifestar mais tardiamente.



*Estatisticamente diferente do controle não tratado ($p < 0,01$).

Figura 1: Efeito do 5-Fluoracil e Curcumina na formação de colônias

Conclusões

Nota-se que os resultados encontrados nesse trabalho vão ao encontro de o que foi proposto na literatura revisada, a exemplo de Toden et al que também relatou um aumento da citotoxicidade na combinação entre Curcumina e 5-Fluoracil quando da avaliação dos efeitos combinados desses compostos em uma linhagem celular resistente ao 5-Fluoracil; Du et al descreveu um efeito sinérgico ($IC < 1$) entre esses agentes, associando o sinergismo a um efeito da menor expressão da proteína COX-2 pela ação desses compostos; Shakibaei et al revelou em seu estudo uma potencialização do efeito anti-tumoral do 5-Fluoracil quando do tratamento combinado com Curcumina na linhagem de câncer colorretal HCT116.

Referências bibliográficas

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Tipos de câncer: Colorretal, Definição. [internet]. Rio de Janeiro. 2015 [acesso em 2017 JUL 22]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal/definicao>
Toden S, Okugawa Y, Jascur T, Wodarz Z, Komarowa N, Buhmann C, et al. Curcumin mediates chemosensitization to 5-fluorouracil through miRNA-induced suppression of epithelial-to-mesenchymal transition in chemoresistant colorectal cancer. *Carcin*. 2015; 36(3): 355
Boyu D, Jiang L, Xia Q, Zhong L. Synergistic Inhibitory Effects of Curcumin and 5-Fluorouracil on the Growth of the Human Colon Cancer Cell Line HT-29. *Chemotherapy* 2006; 52: 23-28.
Shakibaei M, Buhmann C, Kraehe P, Shayan P, Lueders C, et al. Curcumin Chemosensitizes 5-Fluorouracil Resistant MMR-Deficient Human Colon Cancer Cells in High Density Cultures. *PLoS ONE* 2014; 9(1): e85397.