

MORFINA DIMINUI A CITOTOXICIDADE E A MUTAGENICIDADE DE DOXORRUBICINA IN VITRO: IMPLICAÇÕES PARA A QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER

Nome dos autores: Duani Maria dos Santos ; Jayne Torres de Sousa; Fernanda Brião Menezes Boaretto; Juliana Bondan da Silva e Jaqueline Nascimento Picada Ulbra, campus Canoas duaniamaria@rede.ulbra.br

INTRODUÇÃO

Morfina é um fármaco frequentemente escolhido no tratamento da dor oncológica, entretanto poucos estudos avaliaram seus efeitos genotóxicos. Em contrapartida, a doxorubicina (Dox) é um agente quimioterápico conhecido por ser mutagênico e que tem como principais mecanismos antitumorais a inibição da enzima topoisomerase II, a intercalação no ácido desoxirribonucleico e a indução de danos oxidativos.

OBJETIVOS

Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos citotóxicos e mutagênicos da morfina isoladamente e em combinação com a doxorubicina.

METODOLOGIA

A citotoxicidade foi avaliada em células de neuroblastoma (SH-SY5Y) e fibroblastos (V79) usando ensaio MTT, enquanto a mutagenicidade foi avaliada usando o teste de Salmonella/microsossoma na ausência e na presença de ativação metabólica (S9mix).

RESULTADOS

Morfina apresentou efeito citotóxico principalmente nas células SH-SY5Y e protegeu as células contra os efeitos citotóxicos da Dox quando avaliada em procedimento de co-tratamento. No ensaio de Salmonella/microsossoma, morfina não induziu mutações (dados não mostrados) e diminuiu os efeitos mutagênicos induzidos por Dox nas cepas TA98 e TA102 na ausência de metabolização. Na presença de metabolização, não foi observada indução de mutações.

MORFINA ISOLADA

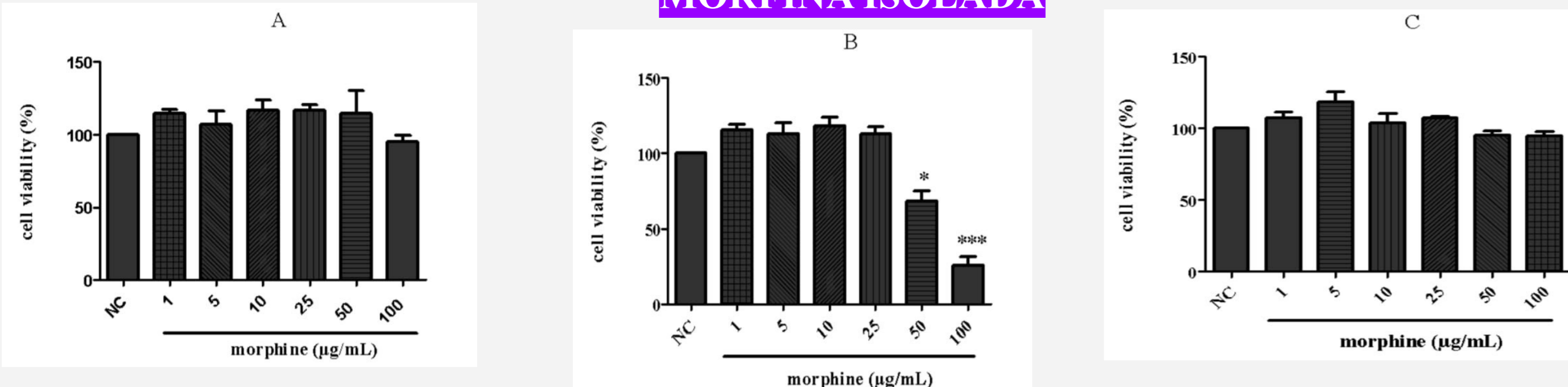


Fig 1. Avaliação da viabilidade celular em culturas de células expostas a morfina (A) SH-SY5Y expostas 3h. (B) SH-SY5Y expostas por 24 h (C) V79 expostas 24h. *p<0,05; ***p<0,001: valores significativos em relação ao controle negativo (NC). ANOVA/teste de Dunnett.

DOXORRUBICINA ISOLADA / CO-TRATAMENTO

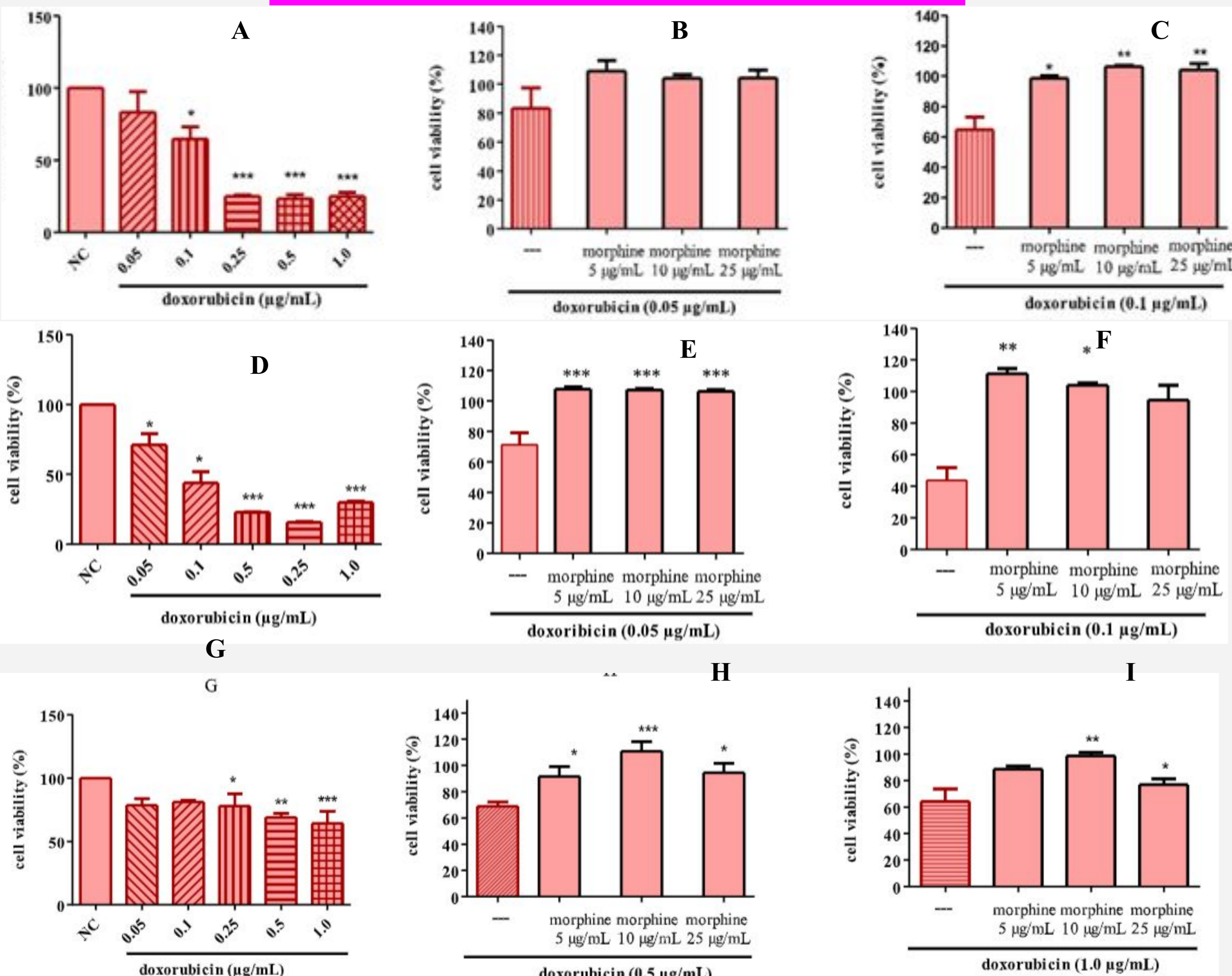


Fig 2. Avaliação da viabilidade celular após exposição à dox ou dox+morfina: células SH-SY5Y por 3 h (A, B e C), 24 h (D, E e F) e V79 células por 24 h (G, H e I). *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001: valores significativos em relação ao controle negativo (NC) (A, D e G) ou doxorubicina (B, C, E, F, H e I) usando ANOVA/teste de Dunnett.

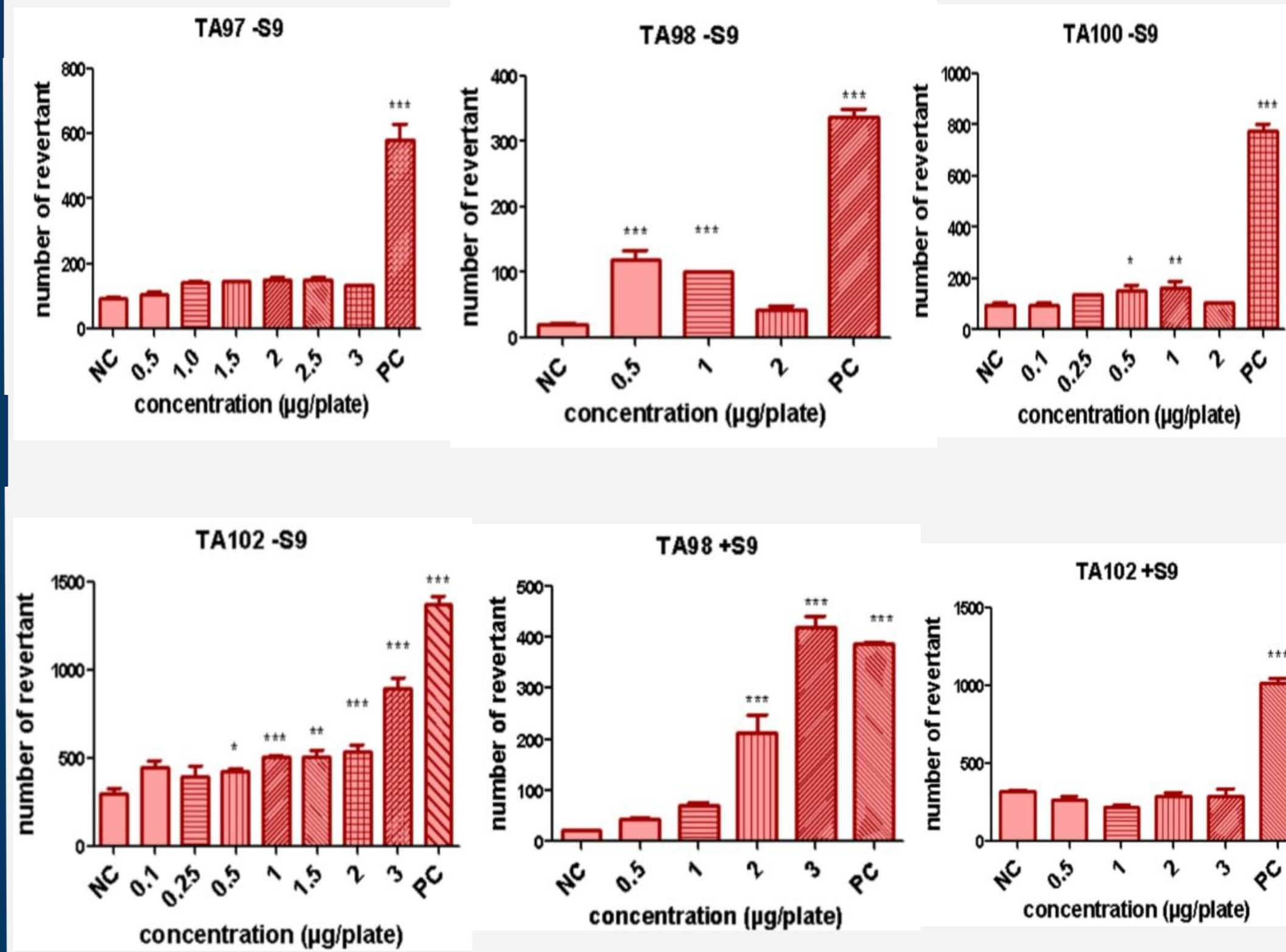


Fig 3. Indução de colônias his⁺ revertentes em cepas de *S. typhimurium* pela doxorubicina, na ausência de ativação metabólica (-S9) e na presença de ativação metabólica (+S9); NC: controle negativo (água destilada, 100 µL, usada como solvente). PC: controle positivo (-S9) azida de sódio para cepa TA100 ou óxido de 4- nitroquinolina para cepas TA97a, TA98 e TA102; (+S9) 2-aminoantraceno; Significativamente diferente em relação ao NC. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 (ANOVA, teste de Dunnett)

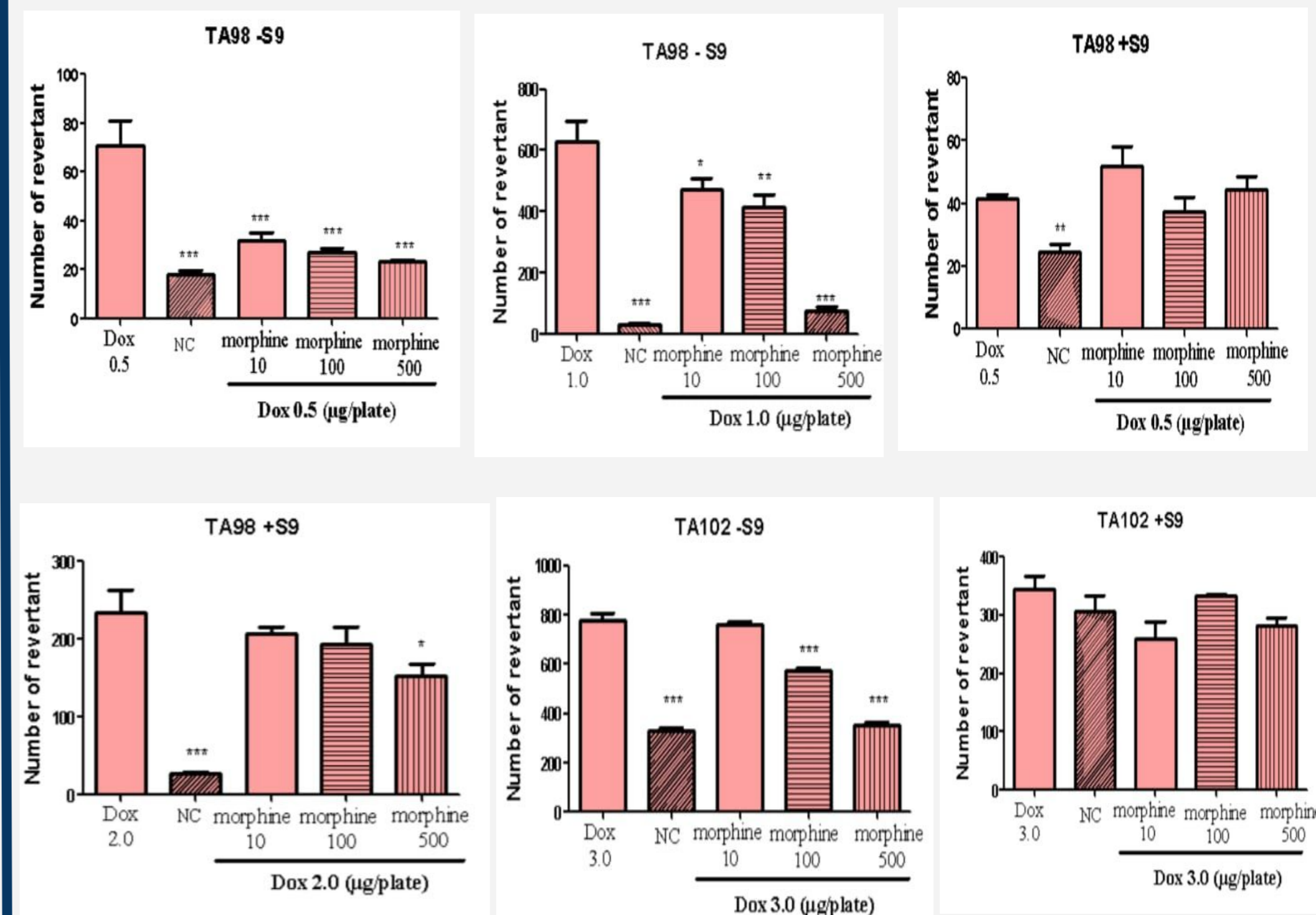


Fig 4. Efeitos da morfina na mutagenicidade induzida pela doxorubicina, na ausência de ativação metabólica (-S9) e na presença de ativação metabólica (+S9) nas cepas TA98 e TA102; NC: controle negativo (água destilada, 100 µL, usada como solvente). Significativamente diferente em relação à doxorubicina *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 (ANOVA, teste de Dunnett).

CONCLUSÃO

A morfina diminuiu a citotoxicidade da Dox em células neuronais e não neuronais e mostrou efeitos antimutagênicos na cepa TA102 que detecta mutágenos que induzem danos oxidativos no DNA. No entanto, a morfina diminuiu as mutações frameshift induzidas pela Dox em concentrações não citotóxicas, um efeito que sugere interferência da atividade de intercalação da Dox que poderia diminuir sua eficácia quimioterápica.

REFERÊNCIAS

- [1] S. Sritharan, N. Sivalingam, Uma revisão abrangente sobre a droga anticâncer testada pelo tempo, doxorubicina, Life Sci. 278 (2021), 119527, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119527>.
- [2] Brinkman D, Wang JH, Redmond HP. Morfina como tratamento da dor induzida pelo câncer – é segura? Uma revisão de estudos e mecanismos in vivo. Arco Naunyn Schmiedeberg Pharmacol. 2018;391(11):1169-1178. doi: 10.1007/s00210-018-1565-6.
- [3] Chłopkiewicz B, Ejchart A, Marczewska J, Anuszewska E, Priebe W. Avaliação de atividades mutagênicas e genotóxicas de novos derivados de antracilinas. Acta Pol Pharm. 2005;62(2):99-104.
- [4] Costa EM, Hoffmann BB, Loew GH. Ligação e respostas de agonistas opióides em células SH-SY5Y. Ciência da Vida. 1992;50(1):73-81. doi: 10.1016/0024-3205(92)90199-y.
- [5] Guerreiro PS, Fernandes AS, Costa JG, Castro M, Miranda JP, Oliveira NG. Efeitos diferenciais da metoxiamina na citotoxicidade e genotoxicidade da doxorubicina em células de câncer de mama humano MDA-MB-231. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagênico. 2013;757(2):140-7. doi: 10.1016/j.mrgentox.2013.08.003.