

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DO ÁCIDO CAFEICO SOBRE O PERFIL OXIDATIVO  
INFLAMATÓRIO EM CÉLULAS DO EPITÉLIO PULMONAR COM MUTAÇÃO NO  
GENE *CFTR***

**JONATHA WRUCK<sup>1,2\*</sup>, THIAGO INÁCIO TEIXEIRA DO CARMO<sup>3</sup>, MARGARETE  
DULCE BAGATINI<sup>2,4</sup>**

## **1 INTRODUÇÃO**

A fibrose cística (FC) consiste em uma doença genética, com padrão de herança autossômico recessivo, causada por mutações no gene *CFTR* (RIORDAN et al., 1989), responsável pela síntese da proteína CFTR que atua como um canal de cloreto. A doença tem prevalência mundial de 1 para cada 3.500 nascidos vivos e até 1 para cada 10.000 nascidos vivos, a depender da região geográfica (DOS REIS SANTOS et al., 2017). Devido às diversas mutações existentes e também a questões ambientais e sociais, as manifestações clínicas da doença variam de indivíduo para indivíduo e apresentam caráter multissistêmico, afetando pulmões, trato gastrointestinal, pâncreas e trato reprodutor (EGAN, 2016). Nas vias aéreas, as mutações do CFTR acarretam um transporte anômalo de cloreto e bicarbonato no lúmen apical dessas vias e, mudanças subsequentes no compartimento de sódio e água resultam em uma superfície desidratada, produção de secreções viscosas, ácidas e mucopurulentas, difíceis de serem eliminadas. A camada de muco posteriormente comprime a camada periciliar, afetando a atividade ciliar e o transporte de muco (HAQ et al., 2016). Assim uma combinação de diminuição da depuração mucociliar e transporte iônico alterado permitem colonização bacteriana do trato respiratório e uma resposta inflamatória, levando à infecção crônica e, possivelmente, à destruição das vias aéreas (BROWN; WHITE; TOBIN, 2017). Nesse sentido, tendo em vista a terapêutica empregada para controle das infecções

1Titulação acadêmica ensino superior em curso, instituição Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Chapecó*, contato: jonatha.wruck@estudante.uffs.edu.br

2 Grupo de Pesquisa: Estudos Biológicos e Clínicos em Patologias Humanas

3Titulação acadêmica ensino superior em curso, instituição Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Chapecó*,

4 Titulação acadêmica doutora, instituição Universidade Federal da Fronteira Sul, **Orientador**.

e da resposta inflamatória, torna-se de suma importância a pesquisa e o desenvolvimento de terapias auxiliares que possam modular, de forma eficaz e acessível, o curso patogênico da doença.

## 2 OBJETIVOS

Analisar o efeito do ácido cafeico no perfil oxidativo inflamatório e sua ação no funcionamento dos canais de cloreto em células com mutações no gene *CFTR*.

## 3 METODOLOGIA

A metodologia empregada consiste em cinco etapas distintas, compreendidas entre revisão de literatura, cultivo celular, análise da viabilidade celular, avaliação do perfil inflamatório, avaliação dos parâmetros de estresse oxidativo e análise estatística dos dados obtidos.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fibrose cística apresenta-se como uma doença multissistêmica e de tratamento complexo, em que um *background* de fatores incide diretamente na qualidade de vida do paciente e dos familiares, assim como na expectativa de vida. A compreensão da fisiopatologia da doença e das técnicas terapêuticas existentes e em desenvolvimento é importante para o desenvolvimento de novas técnicas que auxiliem no controle dos sintomas e reduzam as exacerbações, sobretudo as que envolvem o sistema respiratório, cujo acometimento, quando agravado, leva ao óbito.

Nesse sentido, e tendo em vista a pandemia por COVID-19 e a impossibilidade do início da pesquisa em laboratório, optou-se pela revisão integrativa da literatura disponível a fim de possibilitar o amadurecimento dos conhecimentos teóricos a respeito da doença, bem como a atualização a respeito de novas terapias e resultados promissores disponíveis na esfera científica nacional e internacional.

A revisão detalhada da literatura reflete-se na publicação do artigo "*Hyperinflammation and airway surface liquid dehydration in cystic fibrosis: purinergic system as therapeutic target*" (DOI 10.1007/s00011-021-01464-z) em que se realizou

uma revisão da literatura disponível a respeito dos mecanismos que envolvem o controle do líquido da superfície da via aérea (ASL) a resposta inflamatória exacerbada associada às possibilidades terapêuticas ligadas ao sistema purinérgico.

Conclui-se que o ATP e adenosina são responsáveis pela regulação da altura do ASL e dos níveis de cloreto por meio dos receptores P2Y2 e A2B. Sugere-se a suprarregulação dos canais de cloreto auxiliares pelo ATP, a fim de promover a homeostase do ASL e a hidratação do muco pelo aumento da secreção de cloreto, como alternativa para a proteína CFTR não funcional. Nesse sentido, a modulação de enzimas responsáveis pela hidrólise do ATP, como as ENTPDases, ENPPs e NSAP torna-se importante para a regulação dos níveis extracelulares da molécula. Identificou-se ainda um papel importante da adenosina para o aumento da secreção de cloreto e da resposta anti-inflamatória, pela ativação dos receptores A2A e A2B, desta maneira sugere-se inativação da enzima adenosina deaminase a fim de aumentar os níveis de adenosina extracelular. Postula-se, dessa forma, a ativação dos receptores A2A e A2B e o bloqueio dos receptores P2Y6, P2Y12, P2Y14 e P2X7 para contenção da resposta imune excessiva.

Destaca-se ainda a importância dessas vias alternativas de tratamento baseadas na modulação do sistema purinérgico, em razão do alto custo relacionado aos moduladores da proteína CFTR, que apresentam ainda, especificidades quanto às mutações genéticas, o que os torna limitados. O grupo de pesquisa torna ainda mais sólido o conhecimento sobre o tema ao publicar um segundo artigo intitulado "*Role of inflammation and oxidative stress in tissue damage associated with cystic fibrosis: CAPE as a future therapeutic strategy*" na revista *Molecular and Cellular Biochemistry*, que apresenta de forma inédita o uso do éster fenetil do ácido cafeico (CAPE) na terapêutica da fibrose cística.

A associação é realizada tendo em vista a ação conhecida do CAPE na cascata do ácido araquidônico, na inibição da produção de óxido nítrico, na inibição de enzimas como a mieloperoxidase (MPO) e a óxido nítrico-sintase induzida (iNOS), responsáveis pelo aumento do estresse oxidativo e no aumento da atividade de enzimas antioxidantes como a heme oxigenase-1 (HO-1), a glutathiona peroxidase, a catalase e a superóxido dismutase (SOD). Entende-se que a redução do estresse oxidativo contribui para o melhor funcionamento da proteína CFTR e

para a diminuição do *status* inflamatório na fibrose cística e sugere-se a utilização do CAPE e de seus derivados como alvo terapêutico.

## 5 CONCLUSÃO

A análise dos efeitos dos compostos naturais constitui importante ferramenta no desenvolvimento de terapias complementares economicamente acessíveis, como forma de diminuir o dispendioso custo com medicamentos e tratamentos diversos, melhorando, assim, a qualidade de vida dos pacientes diagnosticados com FC.

Além do mais, a construção de um conhecimento aprofundado sobre a temática permite a elaboração de materiais técnico-científicos, de forma a colaborar para o crescimento da ciência na universidade pública brasileira.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BROWN, Sheena D.; WHITE, Rachel; TOBIN, Phil. Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. **Journal of the American Academy of PAs**, v. 30, n. 5, p. 23-27, 2017.

DOS REIS SANTOS, Sueli Maria et al. Perfil Epidemiológico e social da fibrose cística na infância e adolescência. **Saúde (Santa Maria)**, v. 43, n. 1, p. 112-122, 2017.

EGAN, Marie E. Genetics of cystic fibrosis: clinical implications. **Clinics in chest medicine**, v. 37, n. 1, p. 9-16, 2016.

HAQ, Iram J. et al. Airway surface liquid homeostasis in cystic fibrosis: pathophysiology and therapeutic targets. **Thorax**, v. 71, n. 3, p. 284-287, 2016.

RIORDAN, John R. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. **Science**, v. 245, n. 4922, p. 1066-1073, 1989.

**Palavras-chave:** Compostos Naturais; Fibrose Cística; Terapia Complementar.

**Nº de Registro no sistema Prisma:** PES 2020-0303.

**Financiamento:** CNPq