

AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTITUMORAL DO ÁCIDO ROSMARÍNICO SOBRE CÉLULAS SK-MEL-28

MARIÉLLY BRAUN HELLMANN^{1,2*}, MILENA AYUMI YAMAUCHI³, DAIANE
MANICA⁴, GILNEI BRUNO DA SILVA⁵, MARGARETE DULCE BAGATINI^{2,6}

1 Introdução

Os casos de câncer têm aumentado significativamente no Brasil e no mundo, sendo que globalmente 1 em cada 5 pessoas desenvolve câncer ao longo de sua vida, o que sugere que mais de 50 milhões de pessoas vivem 5 anos após diagnosticada a doença, sendo o câncer do tipo melanoma cutâneo (MC) o 17º responsável pelas mortes no mundo (IARC, 2020). Apesar desse tipo de neoplasia não ser a mais incidente, dentre os tumores malignos é um dos mais invasivos e com menor sobrevida, devido a alta capacidade de provocar metástases (PADDOCK et al., 2016). Além disso, as terapias utilizadas costumam apresentar muitos efeitos colaterais indesejados e baixa eficiência (SIEGEL; NAISHADHAM, D e JEMAL, 2013). Dessa forma, os compostos fenólicos, especialmente o ácido cafeico (AC) e seus derivados, como o ácido rosmarínico (AR), podem apresentar potencial anticâncer, antitumoral, antioxidante, além da capacidade de modular respostas celulares e cascatas bioquímicas (ANWAR et al., 2020; JIN et al., 2020; PELINSON et al., 2019; MESSEHA et al., 2020; WANG et al., 2019; ZHANG et al., 2018). Contudo, são escassos na literatura trabalhos que evidenciem os efeitos do ácido cafeico e rosmarínico no contexto do melanoma e, especialmente, enfatizando a ação do ácido rosmarínico sobre o perfil oxidativo-inflamatório.

2 Objetivos

O presente estudo teve por objetivo avaliar *in vitro* a ação antitumoral do ácido rosmarínico em células de melanoma cutâneo linhagem SK-Mel-28.

1 Graduação em Medicina, UFFS, *campus* Chapecó, contato: marielly1909@gmail.com

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

3 Graduação em Medicina, UFFS, *campus* Chapecó

4 Mestrado em Ciências Biomédicas, UFFS, *campus* Chapecó

5 Mestrado em Ciências Biomédicas, UFFS, *campus* Chapecó

6 Professora, Doutora em Ciências Biológicas - Bioquímica Toxicológica, UFFS, **Orientadora**

3 Metodologia

As células de melanoma cutâneo, SK-Mel-28 foram obtidas através do *Banco de Células do Rio de Janeiro (BCRJ)*, oriundas da *American Type Culture Collection (ATCC)*. As mesmas foram cultivadas utilizando Meio *Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM)*, contendo 10% de soro fetal bovino (SFB), suplementado com 1% de antibióticos e antifúngicos e foram mantidas em incubadora de CO₂ com saturação de 5% de CO₂, a 37°C. Após atingirem a confluência de 90%, as células foram expostas a diferentes concentrações de AR (25 µM, 50 µM, 100 µM, 200 µM, 400 µM e 800 µM) e a viabilidade celular foi avaliada. Com o objetivo de verificar a citotoxicidade do AR também foi avaliada sua ação sobre células não tumorais, células mononucleares do sangue periférico (PBMCs do inglês, *Peripheral Blood Mononuclear Cells*).

4 Resultados e Discussão

Em relação à viabilidade celular das células SK-Mel-28, houve alteração quando em contato com o AR, em diferentes concentrações, a partir da concentração 100µM. Este composto mostrou-se capaz de diminuir a viabilidade celular já nas primeiras 24 horas e, em consonância com isso, a viabilidade foi diminuindo ao longo das 48 horas (Figura 1A e 1B). Os PBMCs também foram avaliados a fim de comparar a ação do AR. Por meio da figura abaixo podemos concluir que o AR é citotóxico para as células do melanoma, mas não para as não tumorais, uma vez que sua viabilidade esteve aumentada nas 24 horas de análise (Figura 1C).

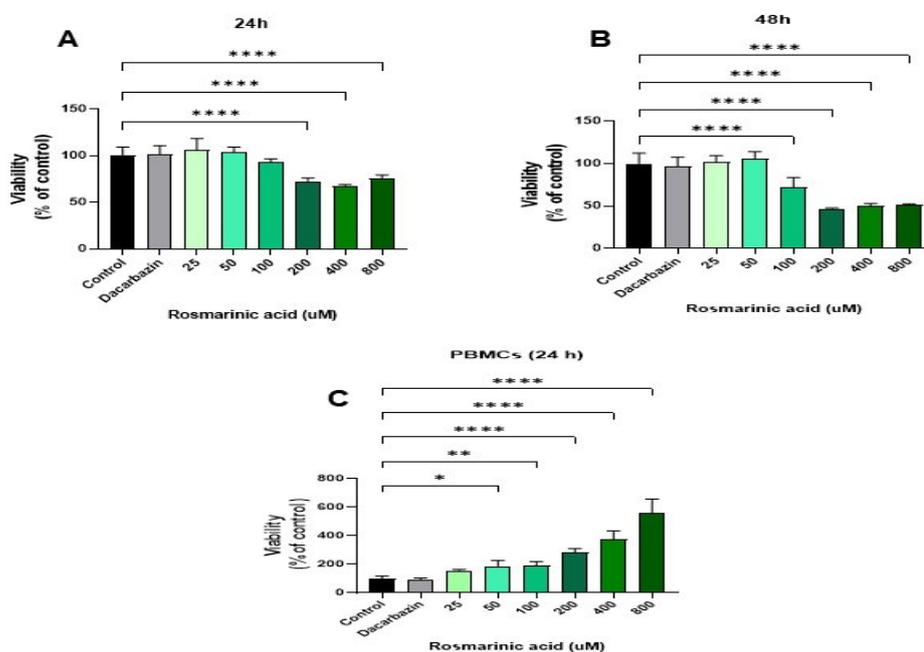


Figura 1:
Viabilidade celular em contato com o AR.

Legenda: 1A - Demonstra que nas primeiras 24 horas, a partir da concentração de 100 μ M, o AR já teve efeito citotóxico nas células SK-Mel-28. 1B - Mostra que a viabilidade celular foi diminuindo ao longo das próximas 48 horas. 1C - Apresenta que o AR não tem efeito citotóxico nas PBMCs, pois a viabilidade celular manteve-se aumentada nas 24 horas de análise. * $P < 0,05$, ** $P < 0,001$, *** $P < 0,0001$.

5 Conclusão

Através dos resultados obtidos pode-se afirmar que o AR apresenta efeito citotóxico em células de melanoma mas não nas células não tumorais. Dessa forma, este trabalho irá contribuir com a construção de embasamento científico para o desenvolvimento de novas pesquisas *in vitro*, *in vivo*, e possibilitar um futuro promissor aos estudos clínicos, o que consequentemente irá melhorar a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes acometidos por esta doença.

Referências Bibliográficas

ANWAR, S. et al. Rosmarinic Acid Exhibits Anticancer Effects via MARK4 Inhibition. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 10300, dez. 2020.

IARC. International Agency of Research on Cancer. **Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages** (2020). Disponível em: <<https://www.iarc.who.int/>>. Acesso em jan. de 2021.

JIN, B. et al. Detailed studies on the anticancer action of rosmarinic acid in human Hep-G2 liver carcinoma cells: evaluating its effects on cellular apoptosis, caspase activation and suppression of cell migration and invasion. *Journal of B.U.ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology*, v. 25, n. 3, p. 1383–1389, jun. 2020.

MESSEHA, S. S. et al. Rosmarinic acid-induced apoptosis and cell cycle arrest in triple-negative breast cancer cells. *European Journal of Pharmacology*, v. 885, p. 173419, out. 2020.

PADDOCK, L. E. et al. Skin self-examination and long-term melanoma survival. *Melanoma Research*, v. 26, n. 4, p. 401–408, 2016.

PELINSON, L. P.; et al. Antiproliferative and apoptotic effects of caffeic acid on SK-Mel-

28 human melanoma cancer cells. **Molecular Biology Reports**, v. 46, p. 2085-2092, 2019.

SIEGEL, R.; NAISHADHAM, D.; JEMAL, A. Cancer Statistics. CA: **Cancer Journal of Clinicians**, v. 63, p. 11-30, 2013.

WANG, L. et al. Rosmarinic acid inhibits proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells SMMC 7721 via PI3K/AKT/mTOR signal pathway. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 120, p. 109443, dez. 2019.

ZHANG, Y. et al. Anticancer effects of Rosmarinic acid in OVCAR-3 ovarian cancer cells are mediated via induction of apoptosis, suppression of cell migration and modulation of lncRNA MALAT-1 expression. **Journal of B.U.ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology**, v. 23, n. 3, p. 763–768, jun. 2018.

Palavras-chave: Compostos Fenólicos, Antitumoral, Antioxidante, Câncer de Pele.

Financiamento: UFFS e FAPESC.

Nº de Registro no sistema Prisma: PES-2021-0197.