

EFEITO ANTINEOPLÁSICO DA VITAMINA D EM CÉLULAS DE MELANOMA CUTÂNEO

Fernanda Mayta Schaefer ¹
Vítor Henrique Mendes Ramos ²
Gilnei Bruna da Silva ³
Daiane Manica ⁴
Aniela Pinto Kempka ⁵
Margarete Dulce Bagatini ⁶

¹ Acadêmica do curso de Enfermagem. Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS). E-mail: fernandamaytas@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1146-9385>.

² Acadêmico do curso de Medicina. Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS). E-mail: vhmendes23@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5648-1566>.

³ Biólogo. Mestre em Ciências Biomédicas. Doutorando em Bioquímica e Biologia Molecular. Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC). E-mail: gilneibrunosilva@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1908-123X>.

⁴ Nutricionista. Mestre em Ciências Biomédicas. Doutoranda em Bioquímica, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). E-mail: daiyanemantica2011@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3126-954X>.

⁵ Engenheira de Alimentos. Mestre em Ciências Ambientais, Doutora em Engenharia Química (UFSC). Docente (UDESC). E-mail: aniela.kempka@udesc.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7864-7416>.

⁶ Farmacêutica. Mestre e Doutora em Ciências Biológicas: bioquímica toxicológica, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Docente (UFFS). E-mail: margaretebagatini@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9263-4980>.

Autor apresentador do trabalho: Fernanda Mayta Schaefer

RESUMO EXPANDIDO

Introdução: Os melanócitos, embora representem apenas uma pequena fração das células da pele, exercem uma influência significativa na sua aparência, controlando a pigmentação cutânea, e no risco de câncer de pele. Originados das células precursoras chamadas melanoblastos, que surgem da crista neural do embrião em desenvolvimento, os melanócitos migram distâncias consideráveis até estabelecerem-se na epiderme e nos folículos capilares. Nessas regiões, eles especializam-se em produtores microscópicos do pigmento melanina. A síntese da melanina ocorre dentro dos

melanossomas, organelas dos melanócitos, sendo responsáveis pelo transporte da melanina através dos dendritos até os queratinócitos, com os quais interagem. O desenvolvimento, migração, multiplicação e diferenciação dos melanócitos são rigorosamente regulados por uma complexa rede de vias de sinalização, tanto intrínsecas quanto extrínsecas, que respondem a estímulos variados, como a radiação ultravioleta, que estimula a produção de melanina (resultando no bronzeamento). Alterações em qualquer parte dessas vias podem contribuir para o desenvolvimento do melanoma cutâneo (MC) (Balch et al., 2020). Essa doença é uma das doenças malignas mais agressivas que acometem a pele humana. Embora represente menos de 5% de todos os casos de câncer de pele, o MC é responsável pela maioria das mortes relacionadas a esse tipo de câncer. O MC representa uma grave ameaça à saúde pública no Brasil. De acordo com o estudo de Zanoni et al. (2023), durante um período de 5 anos (2013 a 2019), o país registrou alarmantes 19.612 casos confirmados de MC de pele. Essa estatística preocupante coloca o melanoma como o segundo tipo de câncer mais frequente entre homens brasileiros, perdendo apenas para o câncer de próstata. A análise por região revela um cenário ainda mais preocupante: a Região Sul concentra o maior número de casos, com 7.954 registros, representando cerca de 40% das ocorrências no país. Essa disparidade regional exige atenção especial, com ações direcionadas para aumentar a conscientização sobre o melanoma e promover medidas de prevenção e diagnóstico precoce, especialmente nas populações com maior risco. O estudo de Zanoni et al. (2023) também destaca que o melanoma cutâneo é uma preocupação significativa entre homens com idades entre 60 e 69 anos. Essa faixa etária apresenta maior suscetibilidade à doença, o que reforça a necessidade de campanhas de conscientização direcionadas a esse público, com ênfase na importância da proteção solar e do autoexame da pele. Nesse contexto, estudos têm mostrado que a vitamina D, na sua forma ativa, denominada calcitriol, pode ser uma promissora candidata a terapia adjuvante no tratamento do melanoma (Bagatini et al., 2018), inibindo o crescimento tumoral, induzindo a morte celular programada, modulando a resposta imune e reduzindo a capacidade invasiva das células cancerígenas por possuir propriedades antineoplásicas. A vitamina D, uma possível terapia adjuvante no tratamento de melanomas, é um hormônio esteroide lipossolúvel que exerce inúmeras funções no organismo e advém de duas maneiras: por meio da ingestão de alimentos ricos nessa vitamina ou pela exposição aos raios solares, que a sintetizam na pele. Em ambas as formas, ela, inicialmente, está inativa e precisa passar por metabolização para se tornar ativa, a 25-dihidroxitamina D3, e desempenhar suas diversas funções no organismo (Câmara et al., 2021). Há, portanto, duas fontes principais de vitamina D, a exógena, proveniente da dieta, e a endógena, da síntese cutânea e a distribuição destas duas fontes varia amplamente entre indivíduos e regiões geográficas (Ruscalleda, 2023). **Objetivo:** Avaliar o efeito antineoplásico da vitamina D em células de melanoma cutâneo. **Metodologia:** Os procedimentos experimentais foram conduzidos no laboratório de cultivo celular da Universidade Federal da Fronteira Sul (Chapecó - SC). Foi utilizada como modelo in vitro de MC a linhagem celular A375. Essa linhagem celular foi adquirida do Banco de Células do Rio de Janeiro (BCRJ). As células foram cultivadas por 24 h em placas de 96 poços contendo o meio *Dulbeco's Modified Eagle's Medium* (DMEM). Após atingirem cerca de 90% de confluência, as células foram tratadas por 24 h com as seguintes concentrações de vitamina D (25-dihidroxitamina D3) em 4% de etanol: 1 nM, 10 nM e 50 nM, conforme trabalho prévio (Bagatini et al., 2018). As células pertencentes ao grupo controle (CT) receberam como tratamento apenas o meio de cultura. Após o tratamento, foi avaliada a viabilidade

celular através do teste do brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT) e por microscopia de fluorescência, utilizando-se o fluoróforo alaranjado de acridina (AO). As análises estatísticas foram feitas via teste de variância *one-way* (ANOVA), seguido do teste *post-hoc* de Tukey. Valores com $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. **Resultados e discussão:** Após o tratamento, todas as concentrações testadas de vitamina D foram capazes de diminuir significativamente a viabilidade das células A375 ($P < 0.0001$). De forma semelhante, os resultados obtidos por microscopia de fluorescência corroboram o potencial efeito da vitamina D em reduzir a viabilidade celular em todas as concentrações testadas, como encontrado no teste MTT ($P < 0.0001$). Evidências mostram que a vitamina D possui efeitos imunomoduladores e, além dessa função, a vitamina D parece suprimir a produção de citocinas inflamatórias, especialmente a interleucina (IL) 6 (IL-6) pelos monócitos, desencadeadoras da síndrome de resposta inflamatória sistêmica modulando a transcrição gênica que controlam a produção de citocinas inflamatórias, como a IL-6, inibindo a sinalização inflamatória através do bloqueio de cascatas inflamatórias como a via NF- κ B, que desempenha um papel importante na produção de IL-6, e promovendo a apoptose de células inflamatórias como monócitos, reduzindo a produção de IL-6 (Ruscalleda, 2023). Em relação às suas propriedades anti-melanoma, Bagatini et al (2018) mostraram o efeito da vitamina D sobre a linhagem SK-MEL-28. Neste trabalho fica evidente que a vitamina D também apresenta efeitos antineoplásicos em outras linhagens celulares, o que agrega mais dados importantes sobre os múltiplos papéis biológicos que essa substância pode apresentar. Ademais, essa descoberta reforça a importância da vitamina D para a saúde humana, revelando um papel crucial em diversas estratégias para combater diversos tipos de câncer. **Considerações finais:** Os resultados obtidos mostram que a vitamina D na sua forma de metabólito ativo possui efeitos antineoplásicos significativos sobre a linguagem de melanoma cutâneo A375. Essa descoberta abre portas promissoras para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas contra essa forma agressiva de câncer de pele. Para confirmar o potencial da vitamina D como terapia adjuvante no tratamento do melanoma cutâneo, pesquisas in vivo são necessárias. Essas pesquisas devem determinar a dosagem ideal do calcitriol, desenvolver formas farmacêuticas adequadas e avaliar sua combinação com terapias convencionais, como cirurgia, quimioterapia e radioterapia. O sucesso das pesquisas in vivo pode abrir caminho para o uso da vitamina D como terapia adjuvante no tratamento do melanoma, proporcionando diversos benefícios aos pacientes: maior eficácia, complementar aos tratamentos convencionais, potencializando sua eficácia no combate ao melanoma, menos efeitos colaterais: reduzir os efeitos colaterais negativos da quimioterapia e radioterapia, proporcionando uma melhor qualidade de vida aos pacientes, maior sobrevida e fácil acesso e baixo custo: a vitamina D é facilmente acessível e barata, tornando-a uma opção terapêutica viável para pacientes de todas as classes sociais. Essa descoberta abre um novo capítulo na busca por tratamentos mais eficazes e menos invasivos contra o MC, oferecendo esperança para pacientes e suas famílias. A vitamina D na forma de metabólito ativo pode se tornar uma ferramenta valiosa no arsenal terapêutico contra o câncer, salvando vidas e proporcionando uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

Descritores: Melanoma cutâneo; Vitamina D; Efeito antineoplásico.

REFERÊNCIAS

Bagatini MD, Bertolin K, Bridi A, et al. $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ alters ectonucleotidase expression and activity in human cutaneous melanoma cells. **J Cell Biochem.** 2018; 1-9. <https://doi.org/10.1002/jcb.28281>.

BALCH, Charles M. et al. **Cutaneous melanoma.** Springer International Publishing, 2020.

CÂMARA, Janaína Lopes et al. Vitamina D: uma revisão narrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 5904-5920, 2021.

Ruscalleda, RMI. Vitamina D - Aspectos Fisiológicos, Nutricionais, Imunológicos, Genéticos. Ações em doenças autoimunes, tumorais, infecciosas. Funções musculoesqueléticas e cognitivas / Vitamin D - Physiological, Nutritional, Immunological, Genetic aspects. Actions in autoimmune, tumor, and infectious diseases. Musculoskeletal and cognitive functions.. **Rev Med (São Paulo)**. 2023 maiojun;102(3):e-210547.

ZANONI, Rodrigo Daniel et al. ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DESCRITIVO DO MELANOMA NO BRASIL E SUAS MACRORREGIÕES NOS ÚLTIMOS 5 ANOS. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 5, n. 4, p. 1331-1341, 2023.

Financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa de Santa Catarina (FAPESC), número de outorga - 2021TR1543.

Agradecimentos: Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) e Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).