

EFEITOS DA QUERCETINA E PROBIÓTICO SOBRE O TECIDO MUSCULAR EM MODELO ANIMAL DE CÂNCER COLORRETAL

Lucas Lima Pierobom (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Lucas Casagrande, Juliana Colombo Martins Perles, Célia Regina de Godoy Gomes (Orientadora), e-mail: crggomes@uem.br

Universidade Estadual de Maringá / Centros de Ciências Biológicas e da Saúde/Maringá, PR.

Ciências Biológicas/Morfologia

Palavras-chave: câncer, antioxidantes, músculo esquelético

Resumo:

O câncer colorretal (CCR) é um dos mais comuns no mundo inteiro, e diante disso, esse estudo visou identificar os efeitos que a quercetina e o probiótico possuem no tratamento das fibras musculares de modelos animais com a doença. Para isso, foram utilizados 30 ratos e separados em 5 grupos com 6 ratos em cada: controle, CCR (câncer colorretal), CCR probiótico, CCR quercetina e CCR probiótico/quercetina. A doença foi induzida e os animais eutanasiados após 112 dias de vida. Os músculos sóleos seguiram para formação das lâminas, as quais foram coradas com a técnica de hematoxilina-eosina (HE). As fibras musculares foram analisadas através da medição do maior e menor diâmetro para então chegar-se ao diâmetro médio. Os resultados obtidos com a análise estatística (ANOVA) não foram significativos, concluindo-se que as substâncias estudadas, quercetina e probiótico, não alteraram a célula muscular.

Introdução

Alguns estudos já relacionam o câncer colorretal (CCR) com doenças musculares, como a sarcopenia. Esse termo foi primeiramente utilizado para definir a perda de massa muscular relacionada ao envelhecimento, resultando em redução da força e da capacidade funcional (FIELDING et al., 2012). Em pacientes com CCR não-metastático, a sarcopenia foi identificada em 46% dos pacientes (FELICIANO et al., 2017), já em pacientes com CCR metastático, 46,8% (LODEWICK et al., 2015), sugerindo que tanto fatores de risco relacionados à carcinogênese, como fatores secretados pelo próprio tumor, podem estar envolvidos na perda de massa muscular. Diante disso, o estudo de substâncias anticancerígenas podem auxiliar no tratamento de sarcopenia em casos de CCR. Uma delas é a quercetina, flavonoide presente na cebola e maçã, com ação antioxidante e já possui interesse médico por ser benéfica aos sistemas renal, cardiovascular e hepático. Porém, apesar de serem conhecidos por sua atividade antioxidante, estudos

vem demonstrando que, dependendo da concentração e do meio, essas moléculas podem apresentar atividade pró-oxidante e efeitos citotóxicos e pró-apoptóticos (BEHLING et al., 2004). Devido a essa possível capacidade anticancerígena, experimentos utilizando a quercetina vem sendo realizados para verificar tal propriedade. Esses estudos são de extrema importância, pois uma vez conhecido o mecanismo e os efeitos da quercetina frente as células com câncer e saudáveis, novos fármacos, podem ser desenvolvidos para o tratamento do câncer (ALTUNDAG et al., 2016). Outras substâncias são os probióticos, organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, têm efeitos benéficos na saúde do hospedeiro, promovendo a recuperação da microbiota normal do intestino, sendo lactobacilos e bifido-bactérias os mais bem conhecidos (REID et al., 2003). Além disso, os probióticos também auxiliam na regulação da resposta imunológica, previnem doenças como infecções e alergias alimentares, e reduzem os níveis de colesterol (PARVEZ et al., 2006). Muitos estudos têm fundamentado que a quercetina e os probiótico atrasam a progressão de uma variedade de doenças, entre elas as doenças cardiovasculares e vários tipos de câncer, portanto este estudo tem o objetivo de avaliar os efeitos da quercetina e de probiótico em modelo animal de câncer colorretal sobre a morfologia do músculo estriado esquelético.

Materiais e métodos

Foram utilizados neste estudo ratos adultos machos, da linhagem Wistar, aprovado sua utilização pelo Comitê de Conduta Ética no Uso de Animais em Experimentação, da Universidade Estadual de Maringá. Para indução do câncer colorretal, foi injetado, via intraperitoneal, com 1,2-dimetilhidrazina (DMH), 40mg/Kg, intraperitoneal, duas vezes por semana durante 2 semanas. A quercetina micro encapsulada foi administrada na dosagem de 10 mg/Kg por gavagem em cada animal diariamente. A administração do probiótico *Bifido bacterium animalis* subtipo *lactis* ocorreu por meio de gavagem de uma solução que contenha 5×10^7 UFC no volume adequado ao peso de cada animal. Foram selecionados 30 ratos com 112 dias de vida. Estes foram aleatoriamente distribuídos em cinco grupos, com 6 ratos cada (controle, CCR - câncer colorretal, CCR probiótico, CCR quercetina e CCR probiótico/quercetina). Os músculos sóleos, foram fixados em formol a 10% por 48 horas e a seguir passaram pela rotina histológica. As lâminas foram coradas com o método hematoxilina-eosina, para evidencição das características celulares. A morfometria do músculo sóleo foi realizado em 120 fibras por animal, medindo o maior e o menor diâmetro, e fazendo a média para obter o diâmetro médio. Os grupos experimentais foram comparados pela ANOVA e pós teste de Tukey. O nível de significância para todas as comparações estatísticas foi de 5%.

Resultados e Discussão

Na tabela 1 pode-se visualizar a evolução do peso dos animais. É observado que o grupo câncer colorretal foi o que teve maior ganho de peso, porém este ganho de peso não é significativo estatisticamente. Após feito as estatísticas, evidenciou-se que o grupo com maior diâmetro médio (226,5 μm) foi o grupo de ratos com câncer e tratados com probiótico. Além disso, esse grupo possui a menor dispersão de dados, uma vez que possui o menor desvio padrão (11,54). Já o grupo controle apresenta o menor diâmetro médio (210,2 μm) mas a maior dispersão de dados, com o maior desvio padrão (53,11). Entretanto, os resultados não são significativos, uma vez que o valor do “p” é igual a 0,8951. Esses resultados são observados na tabela 01.

Tabela 01 – Média e desvio padrão, medidos em micrômetros, da área de secção transversa das fibras do músculo sóleo dos animais de cada grupo, e os pesos, medidos em grama.

Grupos	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Ganho de peso (g)	Diâmetro médio (μm)
Controle	278.1 $\pm$ 27.16	456.4 $\pm$ 32.23	178,3	210.2 $\pm$ 53.11
CCR Probiótico	255.0 $\pm$ 12.65	453.4 $\pm$ 32.81	198,4	226.5 $\pm$ 11.54
CCR Quercetina	244.0 $\pm$ 22.43	446.3 $\pm$ 38.95	202,3	223.3 $\pm$ 17.39
CCR Probiótico Quercetina	238.8 $\pm$ 13.95	424.1 $\pm$ 26.17	185,3	210.7 $\pm$ 39.75
Câncer Colorretal	255.8 $\pm$ 18.96	465.8 $\pm$ 18.23	210,0	219.7 $\pm$ 24.94

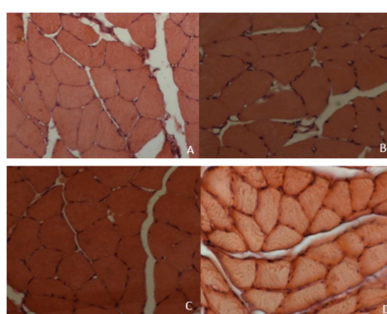


Figura 1 – Fotomicrografia do músculo sóleo. Corte transversal do ventre muscular. As fibras musculares estão íntegras e os núcleos múltiplos e periféricos. A. Controle; B. Quercetina; C. Quercetina e probiótico; D. câncer colorretal. Tricrômico de Masson. 640x.

A sarcopenia consiste na perda do tecido muscular que envolve processos inflamatórios, estresse oxidativo, infiltração de gordura para dentro da célula muscular (VERGARA et al., 2020) e a perda da função (FIELDING et al., 2012). Entretanto, nas fotomicrografias, como exemplificado na figura 1, não foi possível observar alterações celulares. Nelas, evidenciam-se núcleos múltiplos e periféricos, sem presença de

infiltrado inflamatório e perda celular, células preservadas, a mioesteatose não foi observada e não houve relatos de animais sem função muscular. Diante disso, não foram observadas alterações significantes, provavelmente devido ao pouco tempo de indução cancerígena e tratamento com as substâncias testadas.

Conclusões

Conclui-se que a quercetina e o probiótico não foram capazes de alterar a fibra muscular, assim como o câncer colorretal também não alterou o músculo sóleo.

Agradecimentos

Agradeço a Fundação Araucária e a Universidade Estadual de Maringá pelo apoio financeiro.

Referências

ALTUNDAG, E. M. et al. Quercetin-induced cell death in human papillary thyroid cancer (B- CPAP) cells. **Journal of Thyroid Research**, v. 2016, ID 9843675, 2016.

BEHLING, E. B et al. Flavonoid quercetin: general aspects and biological actions. **Alimentos e Nutrição**, Araraquara, v. 15, n. 3, p. 285-292, 2004.

REID, G. et al. Potential uses of probiotics in clinical practice. **Clin Microb Rev.**, v. 16, n. 4, p. 658-672, 2003.

FELICIANO, E. M. C. et al. Association of Systemic Inflammation and Sarcopenia With Survival in Nonmetastatic Colorectal Cancer: Results From the C SCANS Study. **JAMA Oncol.**, v. 3, n. 12, e172319, 2017

FIELDING, R. A. et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. **J Am Med Dir Assoc.**, v. 12, n. 4. p. 249-56, 2011.

LODEWICK, T. M. et al. Are sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity predictive of outcome in patients with colorectal liver metastases? **HPB (Oxford)**, v. 17, n. 5, p. 438-46, 2015.

PARVEZ, S. et al. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. **Journal of Applied Microbiology**, v. 100, p. 1171-1185, 2006

VERGARA, F.O. et al. Sarcopenia in patients with colorectal cancer: A comprehensive review. **World J Clin Cases**, v. 8, n. 7, p. 1188-1202, 2020