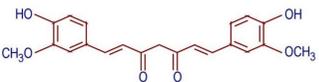


## Introdução de Objetivos

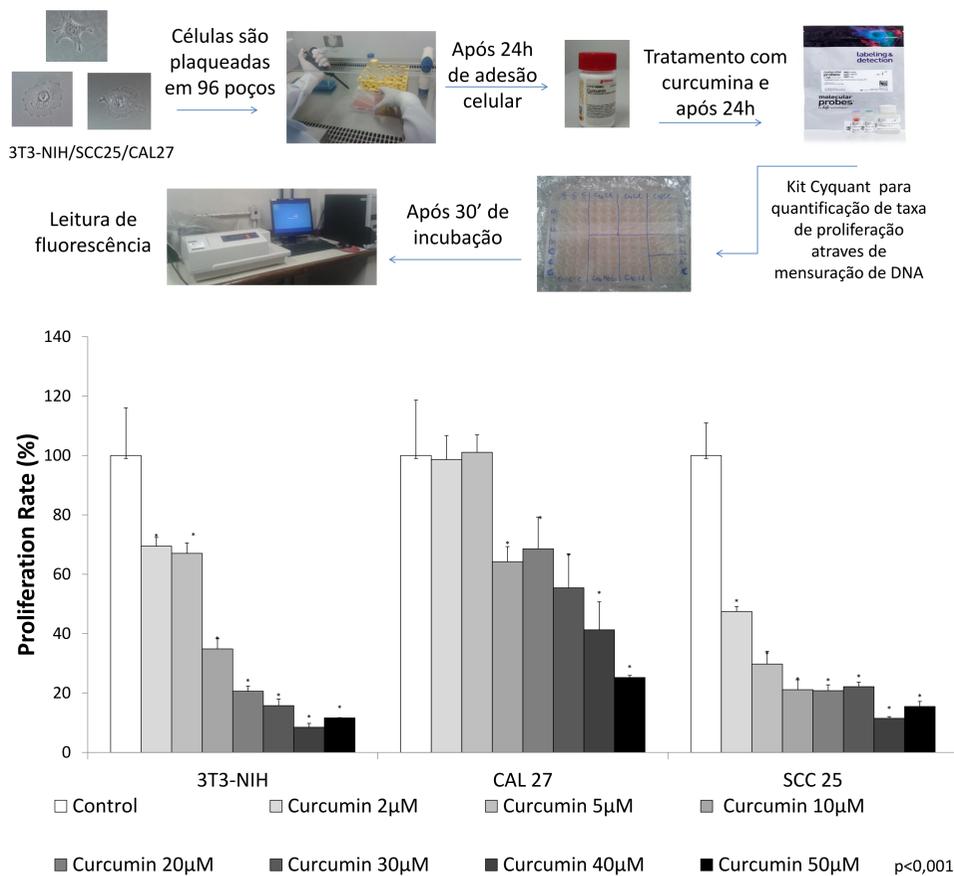


Estrutura Química da curcumina. Kunnumakkara et al, 2008

O processo de invasão tecidual e metástase é um dos principais fatores do insucesso clínico no tratamento de tumores malignos e ocorre principalmente devido ao comportamento migratório desenvolvido pelas células tumorais. Nesse contexto, os produtos naturais têm sido estudados quanto aos seus efeitos sobre várias propriedades fisiológicas das células, na tentativa de descobrir novas drogas que modulem o comportamento migratório. A curcumina, um polifenol lipofílico amarelado oriundo da *Curcuma longa* possui propriedades antibacterianas, antioxidantes e anti-tumorais. **O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da curcumina na migração de fibroblastos (3T3-NIH) e de carcinoma espinocelular oral (SCC25) e CAL27).**

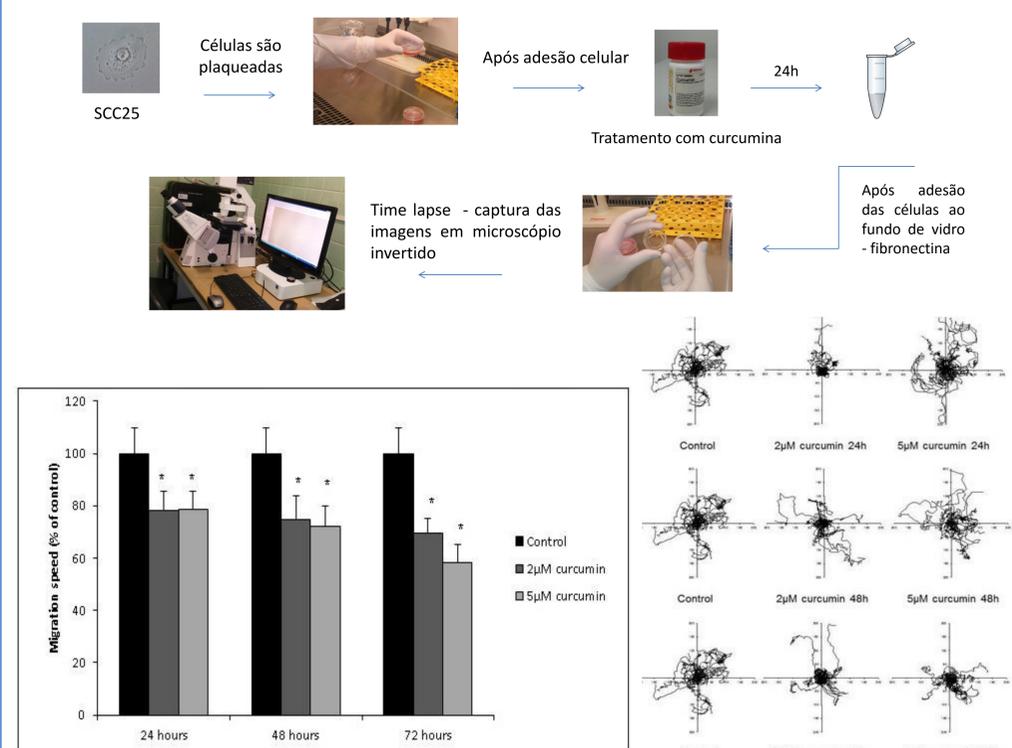
## Metodologia e Resultados

### Resultado 1 – Curcumina reduz a proliferação celular de forma dose-dependente



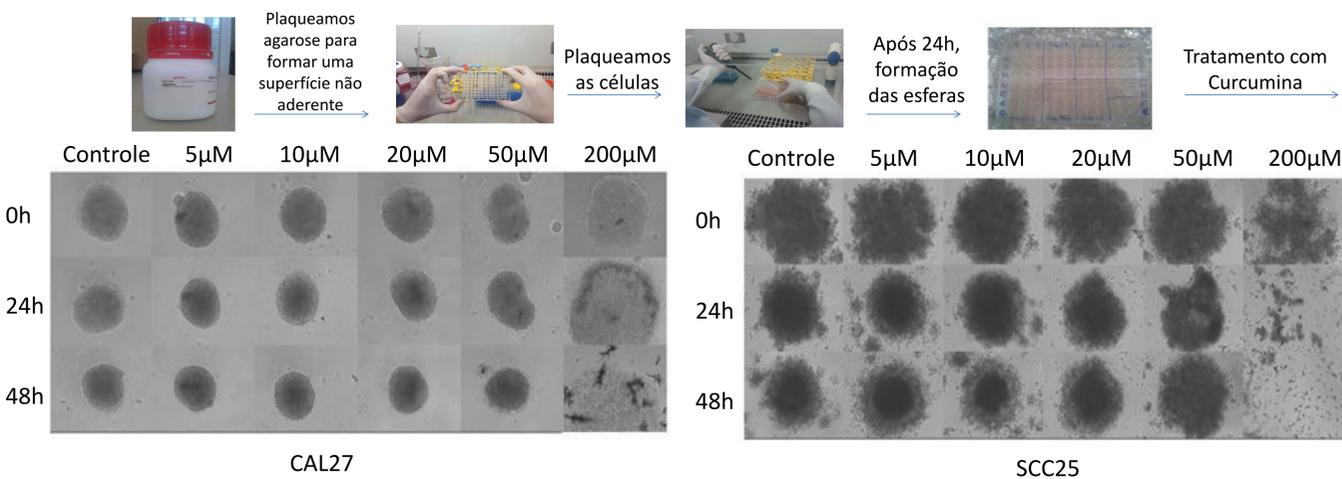
**FIGURA 1: Curcumina possui efeito mais pronunciado na proliferação de células menos diferenciadas.** Fibroblastos (NIH-3T3), altamente diferenciadas (CAL27) and pouco diferenciadas (SCC25). Linhagem de Carcinoma espinocelular oral foram tratadas por 24h com diferentes doses de curcumina (2, 5, 10, 20, 30, 40 and 50 μM) e submetidas a ensaio de proliferação. ANOVA, p <0.001 and n = 3.

### Resultado 2 – Curcumina reduz velocidade de migração e modifica direcionalidade



**FIGURA 2: A curcumina induz a migração de células, diminuiu e modifica a direcionalidade de migração celular.** A partir da análise de migração as células de CCEO com perfil altamente migratório (SCC25) foram plaqueadas em condições promotoras de migração (fibronectina 2ug/ml) após foram submetidas a ensaio de time lapse (20h). Após a identificação de células migratórias individuais, foi realizada a razão entre a distância total percorrida pelo tempo (A). Observou-se que 24 horas de tratamento com doses baixas de curcumina (2 e 5 μM) diminuiu (20%) a velocidade de migração, que não alterou com o aumento do tempo de pré-tratamento (48 ou 72 horas). Para a análise de direcionalidade (B), trajetória espacial de cada uma das células (as linhas individuais) foi normalizada para iniciar no ponto virtual X = 0 e Y = 0. Observou-se que tratamentos mais longos com curcumina induziu a uma menor trajetória da célula. ANOVA, n = 3 (experimentos independentes), \* = p <0,001.

### Resultado 3: Curcumina modifica a coesão celular em ensaio de esferoides



**FIGURE 3: Curcumina afeta a adesão célula-célula em ensaio de esferoides.** As linhagens celulares CAL 27 e SCC25 foram plaqueadas (1x104) em placas com fundo coberto por agarose (superfície não aderente). Após 24h, há formação de esferas, e estes receberam tratamento com a droga (5,10,20,50 e 200μM) por 24 horas e as imagens foram capturadas em microscópio invertido (72h após formação dos esferoides). Ensaio de esferoides com linhagem de CAL27(A) e SCC25 (B), depois de 24h tratamento com curcumina há perda de coesão entre as células após 24h de forma dose-dependente.

## Resumo

O processo de invasão tecidual e metástase é um dos principais fatores do insucesso clínico no tratamento de tumores malignos e ocorre principalmente devido ao comportamento migratório desenvolvido pelas células tumorais. Nesse contexto, os produtos naturais têm sido estudados quanto aos seus efeitos sobre várias propriedades fisiológicas das células, na tentativa de descobrir novas drogas que modulem o comportamento migratório. A curcumina, um polifenol lipofílico amarelado oriundo da *Curcuma longa* possui propriedades antibacterianas, antioxidantes e anti-tumorais. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da curcumina na migração de fibroblastos (3T3-NIH) e de carcinoma espinocelular de boca (SCC25) e células displásicas (CAL27). Inicialmente, foi analisado os efeitos da curcumina sobre a atividade proliferativa através da quantificação de conteúdo de DNA. Observou-se que a curcumina em baixas concentrações (2uM) diminuiu em 50% a proliferação celular (n=4, p<0,05) das linhagens com perfil mesenquimal. Após, as linhagens foram tratadas com curcumina (2 uM, 5 uM e 10 uM), plaqueadas em condições promotoras de migração (fibronectina 2ug/ml) e submetidas a ensaio de time lapse (20 h). Utilizando o software ImageJ, cada célula migratória foi acompanhada e os dados foram analisados quanto à velocidade de migração e à direcionalidade. Observou-se uma inibição da velocidade de migração em 50% para 3T3-NIH (n=5, p<0,05) e em 40% para SCC 25 (n=4, p<0,05). Adicionalmente, foi observado a diminuição da persistência de migração celular a partir de 2 uM, com a diminuição da direcionalidade de migração. Para analisar o perfil de adesão célula-célula, foi realizado ensaio de esferas, no qual as células são plaqueadas em uma superfície não aderente (1,5% de agarose) e expostas ou não ao tratamento com curcumina (5 μM, 10 μM, 20 μM, 50 μM e 200μM). Foi observado que curcumina induz desagregação das esferas de forma dose dependente. Esses resultados sugerem que a curcumina é capaz de modular a migração e a proliferação celular em duas linhagens celulares, indicando um possível uso em futuras terapias.

## Conclusão

Os dados mostram que a curcumina reduz a proliferação celular e a velocidade de migração celular de forma significativa, além de alterar a direcionalidade e modificar a agregação das células em saio de esferas. Portanto, com baixas doses da droga é possível observar efeitos na migração celular, já em relação a proliferação as doses que produzem efeito são mais altas, assim como no ensaio de esferoides. Desta forma, a curcumina apresenta efeitos em diferentes tipos de células neoplásicas e pode atuar como possível alvo terapêutico podendo atuar no controle de metástases oriundas do tumor.

## Referências

- Hanahan D, Weinberg RA. Cell 2011; Mar 4 144(5): 646-74.
- Lauffenburger DA, Horwitz AF. Cell 1996; Feb 9 84(3): 359-69.
- Gardel ML, Schneider IC, Aratyn-Schaus Y, Waterman CM. Annu Rev Cell Dev Biol 2010; 26: 315-33.
- Gao W, Chan JY, Wei WI, Wong TS. 2012; Nov 12(9): 1110-6.
- Kunnumakkara AB, Anand P, Aggarwal BB. Cancer Lett 2008; Oct 8 269(2): 199-225.
- Yang CL, Liu YY, Ma YG, Xue YX, Liu DG, Ren Y, et al. PLoS One 2012; 7(5): e37960.
- Tsang RK, Tang WW, Gao W, Ho WK, Chan JY, Wei WI, et al. Cancer investigation 2012; Aug 30(7): 503-12.

## Suporte Financeiro