

## **Efeitos antiproliferativos e toxicogênicos do resveratrol em células de câncer de bexiga com diferentes status do gene TP53**

TAMIRES CUNHA ALMEIDA (Autor), Gizele Lúcia da Costa Pereira (Co-Autor), Glenda Nicioli da Silva (Orientador)

Os quimioterápicos utilizados para o tratamento do câncer de bexiga causam vários efeitos adversos. Assim, a identificação de compostos antineoplásicos isolados de produtos naturais, como o resveratrol (RES), tem recebido atenção. A atividade do RES tem sido demonstrada em vários estudos, porém, o mecanismo pelo qual ele atua sobre tumores não é totalmente compreendido. Alvos genéticos como AKT, mTOR, RASSF1A, HOXB3 e DNMT1 já foram descritos para produtos naturais. Assim, investigamos o mecanismo de ação do RES em células de carcinoma de bexiga das linhagens RT4 (tumor baixo grau, gene TP53 selvagem) e T24 (tumor alto grau, gene TP53 mutado). As células foram tratadas com diferentes concentrações de RES para análise de citotoxicidade, sobrevivência celular, sobrevivência clonogênica e expressão dos genes AKT, mTOR, RASSF1A, HOXB3 e DNMT. Os dados mostraram citotoxicidade a 150, 200 e 250 $\mu$ M em T24 e nenhum efeito em RT4. Diminuição da proliferação celular foi observada em todas as concentrações em ambas as linhagens. Diminuição das taxas de sobrevivência clonogênica foram observadas em todas as concentrações em T24 e na maior concentração em RT4 (200 $\mu$ M). O tratamento com RES diminuiu a expressão de HOXB3 e aumentou de RASSF1A apenas em T24. A expressão de AKT, mTOR e DNMT1 diminuiu após o tratamento apenas em RT4. RES promove a diminuição da capacidade proliferativa nas duas linhagens, mas por diferentes mecanismos. Provavelmente, o aumento da expressão de RASSF1A (gene supressor tumoral) por RES nas células T24 é devido à hipometilação do gene, uma vez que a expressão de HOXB3 diminuída inibe DNMT3B que interfere com a metilação de RASSF1A. Em RT4, RES inibiu a proliferação interferindo na via AKT/mTOR, que está relacionada ao crescimento/proliferação de tumores, e através da regulação negativa de DNMT1, com possível redução da metilação do genoma e consequente ativação de genes supressores tumorais.

Instituição de Ensino: Universidade Federal de Ouro Preto