

BEATRIZ URSINOS CATELAN SCHNEIDER

**CARDANOL: AVALIAÇÃO TOXICOGENÉTICA E SEUS EFEITOS
ANTIGENOTÓXICO, ANTIMUTAGÊNICO E ANTIAPOPTÓTICO
QUANDO ASSOCIADO À CICLOFOSFAMIDA.**

CAMPO GRANDE

2014

BEATRIZ URSINOS CATELAN SCHNEIDER

**CARDANOL: AVALIAÇÃO TOXICOGENÉTICA E SEUS EFEITOS
ANTIGENOTÓXICO, ANTIMUTAGÊNICO E ANTIAPOPTÓTICO
QUANDO ASSOCIADO À CICLOFOSFAMIDA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Juliano Oliveira

CAMPO GRANDE

2014

FOLHA DE APROVAÇÃO

BEATRIZ URSINOS CATELAN SCHNEIDER

**CARDANOL: AVALIAÇÃO TOXICOGENÉTICA E SEUS EFEITOS
ANTIGENOTÓXICO, ANTIMUTAGÊNICO E ANTIAPOPTÓTICO
QUANDO ASSOCIADO À CICLOFOSFAMIDA.**

Resultado: _____

Campo Grande (MS), ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Rodrigo Juliano Oliveira

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Prof^a. Dra Renata Matuo

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Prof. Dr. Fabrício Garmus Sousa

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos meus familiares principalmente aos meus pais, **JOSÉ E ELIZABETH**, meus irmãos, **BRUNO E MARCEL**; e ao meu companheiro e amado marido **LUCIANO**. Dedico também a todos meus amigos que torceram e ainda sei que torcem por mim, e a todas as pessoas que passaram pela minha vida mesmo que por tempo determinado. Tenho certeza que todos são e continuam sendo as peças essenciais para montar o meu “jogo da vida”, como quebra cabeças que ao unirem-se trazem o sentido para cada mínimo episódio de minha existência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **DEUS**, Senhor de pureza, de paz e de amor.

“Pois estou convencido de que nem morte nem vida, nem anjos nem demônios, nem o presente nem o futuro, nem quaisquer poderes, nem altura nem profundidade, nem qualquer outra coisa na criação será capaz de nos separar do amor de Deus que está em Cristo Jesus, nosso Senhor”

Romanos 8:38-39

AGRADEÇO imensamente aos meus pais, por sempre terem me proporcionado o que de melhor tenho nesta vida, o carácter, o bom exemplo de vocês sempre foi um espelho. **VOCÊS** me ensinaram a essência do que sou hoje e o que planejo para meus filhos e netos. Vocês são meu alicerce, meu TUDO... **AMO VOCÊS!**

Aos meus irmãos queridos, por sempre cuidarem de mim. Em especial ao meu bebê “Barcelzinho”, que nos deu um baita susto, mas com muita garra lutou pela vida e venceu uma grande batalha para continuar na vida terrena conosco e nos trazer muitas alegrias, muito obrigada meu Maninho caçula. Você muito nos motivou e nos trouxe vários ensinamentos, os quais com certeza foram necessários para cada vez mais melhorarmos e evoluirmos perante Deus.

AO MEU QUERIDO MARIDO, QUE TANTO AMO, LÚ... Obrigada meu amor por todo apoio, carinho, compreensão... Sei que muitas vezes não deve ter sido fácil para você, mas nunca se esqueça de que sem seu apoio eu nunca teria chegado aonde cheguei! Obrigada meu lindo, **NUNCA** se esqueça: Eu te Amo Demais !!!

AO MEU SOGRO VALTER E SOGRINHA MERCEDES, vocês são meus pais de Campo Grande, pois sempre me acolheram, apoiaram e icentivaram. **OBRIGADA** por tudo. Amo vocês.

ÀS MINHAS CUNHADAS LARISSA E PAULA, mesmo morando longe sei que sempre torceram por mim. Vocês são muito especiais para mim!

À MINHA COMPANHEIRA DE LABORATÓRIO, AMIGA, QUASE IRMÃ, PAMELA . Amiga, obrigada pelo apoio, pelos dias e diversas noites a fora de estudos... pela companhia nos sushis que tanto amamos! Muito obrigada pelo apoio e muitas vezes ombro amigo..Você mora no meu coração!!!

ÀS MENINAS DO LABORATÓRIO: NATH, STE E MAIRA, agradeço a ajuda de todas em meus experimentos e pelos dias divertidos que passamos no biocapri.

ÀS MINHAS AMIGAS DO CLUBINHO: KEYLLA, KAREN, MEL, ANA PAULA E ANA CARLA , sei que sempre torceram pela minha vitória ... Agradeço também pelos dias de descontração, pelos conselhos, pelas comilanças em casa... Vocês foram e são essências em minha vida!

À CAROLZINHA, amiga de Dourados, obrigada pelos dias de conversas, caminhadas e momentos de distrações que passamos juntas. Desde que iniciamos nossa amizade de adolescência, a qual foi fortalecida dia a dia, só tenho a agradecer pela confiança que sempre depositou em mim. Obrigada Carol! Você é muito especial!

À EDINEUZA, pelas doações.

AO ALISSON pela ampla contribuição em meu trabalho.

AO MEU ORIENTADOR RODRIGO! Agradeço de coração a oportunidade. Obrigada, aprendi muito com você.

A CAPES E A FUNDECT, pelo auxílio financeiro concedido.

“ QUANTOS ESTAMOS PRESOS
A GRILHÕES INVISÍVEIS?
ESSE ESTÁ PRESO AO CAMPO
QUE COMPROU POR MILHÕES
OUTRO PRENDEU-SE À FAMA
QUE LHE CONSOME A VIDA.
AQUELE LEMBRA UM LOUCO
EM ALGEMAS DE OURO.
HÁ QUEM FAÇA DO AMOR
UM CATIVEIRO EM TREVAS.
SE QUERES PAZ EM DEUS,
DESAPEGA-TE E AMA.”

(EMMANUEL: SÃO FRANCISCO DE ASSIS)

RESUMO

SCHNEIDER, Beatriz Ursinos Catelan. Avaliação toxicológica do cardanol saturado, in vivo, como possível facilitador em alvos terapêuticos nas terapias antineoplásicas. 2014. 60p. Dissertação (Mestrado Saúde e Desenvolvimento na Região Centro Oeste) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, MS.

Em função da provável atividade antioxidante do cardanol o mesmo possui indicativo para testes na área de genética toxicológica e carcinogênese. Por isso avaliou-se a genotoxicidade, a mutagenicidade, o potencial imunomodulatório, quimiopreventivo e apoptótico do cardanol de cadeia lateral saturada (2,5, 5 e 10mg/Kg), isolado e em associação com a ciclofosfamida (100mg/Kg), em camundongos Swiss. Os resultados indicaram que o cardanol é genotóxico e mutagênico para a menor e a maior doses testadas, respectivamente; e não estimula fagocitose esplênica e nem apoptose. Já quando associado com a ciclofosfamida apresenta atividade antígeno-tóxica, antimutagênica, sendo essa mais expressiva, e antiapoptótica. Destaca-se ainda que o cardanol associado e/ou isolado possui baixa atividade imunomodulatória. Assim, considera-se que o cardanol não deve ser usado em associação com o quimioterápico ciclofosfamida e em especial como um coadjuvante quimioterápico. No entanto, pela sua baixa toxicidade, a relação risco/benefício, sugere o seu uso como quimiopreventivo o que demonstram potencial terapêutico.

Palavras-chave: lipídeo fenólico, quimioterapia, micronúcleo, ensaio do cometa, apoptose

ABSTRACT

According to the possible antioxidant activity of cardanol about same indication for testing in the field of genetic toxicology and carcinogenesis. Therefore we evaluated the genotoxicity, mutagenicity, the immunomodulatory potential chemopreventive and apoptotic saturated cardanol side chain (2,5, 5 and 10mg/kg), alone and in combination with cyclophosphamide (100mg/kg) in Swiss mice. The results indicated that the cardanol is genotoxic and mutagenic for the lowest and the highest doses tested respectively; and does not stimulate phagocytosis and splenic or apoptosis. However, when associated with cyclophosphamide has antigenotoxic activity, antimutagenic, this being more expressive, and antiapoptotic. Note also that the cardanol associated and / or has low immunomodulatory activity isolated. Thus, it is considered that the cardanol should not be used in association with chemotherapy cyclophosphamide and in particular as a chemotherapeutic adjuvant. However, its low toxicity, suggests its use as a chemopreventive, risk / benefit ratio, demonstrating the therapeutic potential.

Palavras-chave em inglês: phenolic lipids, chemotherapy, micronucleus, comet assay, apoptosis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Grupos experimentais e dosagem dos compostos	40
Tabela 02. Dados biométricos dos grupos experimentais expostos ao cardanol:.....	54
Tabela 03. Peso relativo dos órgãos após período de experimentação:	55
Tabela 04. Frequência de células com danos no dna, distribuição entre as classes de danos e escore referentes aos testes de (anti) genotoxicidade do cardanol no ensaio do cometa em sangue periférico de camundongos:.....	56
Tabela 05. Frequência de micronúcleo em sangue periférico de camundongos:	57
Tabela 06. Número total, frequência média \pm erro padrão da média (epm) e porcentagem de células com ou sem evidência de fagocitose esplênica em camundongos:.....	58
Tabela 07. Avaliação da apoptose em fígado, rins e baço de camundongos:	59
Tabela 08. Contagem diferencial de células do sangue periférico em camundongos:	60

LISTA DE FIGURAS

- Figura 01.** Estrutura química dos lipídios fenólicos obtidos do lcc (líquido das cascas da castanha de caju) 17
- Figura 02.** Hidrogenação catalítica da mistura de cardanóis.....39

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 Considerações iniciais a respeito do câncer.....	13
1.2 Mutagenicidade x antimutagenicidade.....	13
1.3 Aspectos da atividade antioxidante	15
1.4 Líquido das cascas da castanha de caju (LCC) e seus componentes.....	16
1.5 Lipídeos fenólicos e principais atividades	17
1.6 ENSAIOS BIOLÓGICOS	18
1.6.1 Ensaio do cometa.....	18
1.6.2 Ensaio do micronúcleo em sangue periférico.....	20
1.6.3 Ensaio de fagocitose esplênica	21
1.6.4 Ensaio de apoptose.....	22
1.6.5 Contagem diferencial de células do sangue.....	22
1.7 Referências.....	23
2. OBJETIVOS	33
2.1 Objetivo geral.....	33
2.2 Objetivos específicos	33
3. ARTIGO	34
4. ANEXOS	54