



## **AVALIAÇÃO IN VIVO E IN SILICO DOS EFEITOS DO ALFA PINENO NA MUCOSITE INTESTINAL INDUZIDA POR 5-FU**

BRUNO DE SOUSA BARBOSA; IAN JHEMES OLIVEIRA SOUSA; FLAVIANO RIBEIRO PINHEIRO NETO; JOSÉ GABRIEL FONTENELE GOMES; MARIA LUIZA RAULINO MAIA; GUILHERME BARROSO LANGONI DE FREITAS; RITA DE CASSIA MENESES OLIVEIRA

**Introdução:** A mucosite intestinal resulta de ulcerações nas mucosas do trato gastrointestinal, causadas por tratamentos quimioterápicos, como o antineoplásico 5-fluorouracil (5-FU). A alta taxa proliferativa das mucosas torna-as suscetíveis a danos induzidos pelo 5-FU, que age causando danos ao DNA, levando à necrose e apoptose das células da mucosa intestinal, principalmente no intestino delgado. Atualmente, as abordagens terapêuticas disponíveis não conseguem efetivamente tratar ou prevenir a mucosite. Assim os compostos naturais surgem como uma grande fonte de biomoléculas, para o desenvolvimento de fármacos. O monoterpeneo  $\alpha$ -Pineno se destaca, com suas propriedades benéficas, apresentando atividades antibacteriana, anti-inflamatória, antioxidante, antiulcerogênica e antiapoptótica. **Objetivo:** Avaliar o efeito do monoterpeneo  $\alpha$ -Pineno na mucosite intestinal induzida por 5-FU em camundongos. **Metodologia:** Foram testadas as doses de 0,1, 1, 10, 50, 100 mg/kg de  $\alpha$ -Pineno. Foram utilizados camundongos swiss machos (30 - 40g). A Avaliação da enzima Lactato Desidrogenase (LDH) foi feita com kits de química seca e analisador Vitros 950. A Proteína C Reativa (PCR) foi avaliada por imunoturbidimetria. O docking molecular foi realizado entre o  $\alpha$ -Pineno e os alvos TNF- $\alpha$ , TNFR1, IL-1 $\beta$ , IL-1R1, IL-6, IL-6R. Os dados foram analisados por ANOVA, seguido de teste de comparações múltiplas de Bonferroni, significâncias foram calculadas para  $p < 0,05^*$ . Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação com Animais - CEUA/UFPI, conforme o protocolo N<sup>o</sup> 753/2022. Resultados: Para a disrruptura epitelial, avaliada através da liberação luminal da LDH, o tratamento com  $\alpha$ -Pineno exibiu redução significativa de  $344,0 \pm 34,11$ ;  $195,6 \pm 14,81$ ;  $137,0 \pm 17,21$ ;  $118,4 \pm 10,77$  e  $278,2 \pm 14,82$  UI/L (Unidade Internacional por Litro) para as doses 0,1; 1,0; 10; 50 e 100 mg/kg. O aumento dos níveis séricos de PCR também foram atenuados significativamente pela administração de  $\alpha$ -Pineno  $4,71 \pm 0,5$ ;  $0,88 \pm 0,1$ ;  $1,27 \pm 0,07$ ;  $1,08 \pm 0,04$  e  $0,8500 \pm 0,12$   $\mu\text{g/ml}$  (microgramas por mililitro) para as doses 0,1 1, 10, 50 e 100 mg/kg. O docking molecular foi realizado com as principais proteínas alvo envolvidas na progressão da mucosite, onde foi observado que o  $\alpha$ -Pineno é capaz de interagir com o sítio ativo de TNF- $\alpha$ , TNFR1, IL-1R1, IL-6, com ligações entre os resíduos do sítio ativo, mas não interagiu com os resíduos do sitio ativo de IL-1 $\beta$ , IL-6R. **Discussão:** O aumento de LDH no lúmen intestinal reflete a perda de integridade do epitélio intestinal e a ruptura das células. O  $\alpha$ -Pineno reduziu dos níveis de LDH, sugerindo uma maior preservação e integridade das células epiteliais da mucosa intestinal. O tratamento com  $\alpha$ -Pineno atenuou significativamente a PCR, indicando de maneira sistêmica, que o  $\alpha$ -Pineno parece atenuar o processo inflamatório instalado nos animais. A interação do  $\alpha$ -Pineno com resíduos aminoácidos do sítio ativo podem induzir mudanças conformacionais na estrutura tridimensional da proteína e essas mudanças podem comprometer a capacidade da proteína de realizar suas funções biológicas. **Conclusão:** O  $\alpha$ -Pineno se mostra como uma molécula promissora a ser um possível fármaco ou adjuvante no tratamento da mucosite intestinal induzida por 5-FU, mediante

sua capacidade de interagir com os principais alvos mediadores da progressão da mucosite, e exibir um efeito protetor contra o quadro inflamatório e o dano celular presente nessa patologia.

Palavras-chave: **MUCOSITE; ALFA-PINENO; 5-FLUOROURACIL; DOCKING MOLECULAR**