

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 04/09/2020.

**Universidade Estadual Paulista “Júlio De Mesquita
Filho”**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

**Efeito da associação da taurina e do 5-fluorouracil
em câncer de cólon induzido por DMH.
Planejamento e síntese de pró-fármacos derivados**

Daniela Hartmann Jornada

ORIENTADORA: Prof^a. Dra. Chung Man Chin
COORIENTADOR: Prof. Dr. Cleverton Roberto de Andrade

Araraquara
2018

Daniela Hartmann Jornada

**Efeito da associação da taurina e do 5-fluorouracil
em câncer de cólon induzido por DMH.
Planejamento e síntese de pró-fármacos derivados**

ORIENTADORA: Prof^ª. Dra. Chung Man Chin
COORIENTADOR: Prof. Dr. Cleverton Roberto de Andrade

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, como parte dos requisitos para a Defesa de Doutorado em Ciências Farmacêuticas.

Araraquara
2018

Ficha Catalográfica

Elaborada Por Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

J82e

Jornada, Daniela Hartmann.

Efeito da associação da taurina e do 5-fluorouracil em câncer de cólon induzido por DMH. Planejamento e síntese de pró-fármacos derivados / Daniela Hartmann Jornada. – Araraquara, 2018.

116 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa em Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Chung Man Chin.

Coorientador: Cleverton Roberto de Andrade.

1. 5-fluorouracil. 2. Taurina. 3. Câncer colorretal. 4. 1,2-dimetilhidrazina.
I. Chung, Man Chin, orient. II. Andrade, Cleverton Roberto de, coorient. III. Título.

*Dedico este trabalho à minha tia Claire (in
memorian), por todos seus ensinamentos e amor.*

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo amparo e proteção nos momentos mais difíceis e por todo aprendizado pessoal e profissional proporcionados por esse trabalho.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas, por toda estrutura, pelos profissionais e amigos, que foram peça chave para realização deste trabalho. Em especial à minha orientadora Prof^a. Dra. Chung Man Chin pela confiança em me conceder a realização de um projeto tão inovador, pelos ensinamentos, conselhos e amizade.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Cleverton Roberto de Andrade, pelos ensinamentos, conselhos e solicitude durante a realização do trabalho.

À minha família, que sempre esteve ao meu lado, aceitando e apoiando apesar de todas as dificuldades. Ao meu noivo Tiago de Lima Melo Ferreira, por todo amor, compreensão e paciência, e pela ajuda e contribuição no trabalho. À minha mãe pelos momentos de apoio e pelas palavras de carinho.

À colega e amiga Dra. Paula Carolina de Souza, pelos ensinamentos, pela infinita amizade e pela ajuda no planejamento e execução do ensaio animal.

Aos meus colegas e amigos, Me. Cauê Benito Scarim e Me. Diego Eidy Chiba, pela colaboração no ensaio *in vivo*, por todos os ensinamentos e pela amizade.

À Prof^a. Dra. Katia Sivieri pelas sugestões e ajuda que incitaram a realização deste trabalho.

Aos funcionários do biotério Central da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Beatriz Fuller e Celso Borsato pela ajuda na manutenção dos animais, em especial pelo auxílio na higienização do biotério do Departamento de Fármacos.

À médica veterinária Isabela Mancini, pelas orientações e ensinamentos.

À técnica de laboratório Marileide Silva pelo auxílio na manutenção dos animais, sempre que possível.

Aos meus queridos amigos e colegas de laboratório Aline Pavan, Thaís Melo, Gabriel Bernardes e Guilherme Fernandes, pela ajuda, troca de ideias e momentos de descontração.

Ao técnico do laboratório de patologia, José Antônio Zuanon, por todos os ensinamentos e amizade.

À Jennyfer Bramé, pelo auxílio nos cortes das peças, por aceitar contribuir em um trabalho em andamento e com grande volume de trabalho.

Agradecimentos

À amiga Ana Paula Almeida, pela ajuda no trabalho e amizade.

Aos membros da banca pela contribuição e engrandecimento do trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

À FAPESP, Processo nº 2014-14980-0, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

E finalmente, aos animais:

*“Foste um instrumento de nosso aprendizado? Foste apenas um objeto de
experiência?”*

*Foste para nós, vítimas solicitadas pela ciência, para benefício da
humanidade, porém, apesar do teu olhar mudo e de não teres a permissão da
palavra, isso não nos impedirá de dizer-te sempre: Muito obrigado”*

(Autoria desconhecida).

*“Aos outros eu dou o direito de serem como
são, a mim dou o dever de ser cada dia
melhor”*

(Chico Xavier)

*“Cada um dá o que tem no coração, e cada um
recebe com o coração que tem”*

(Oscar Wilde)

RESUMO

O câncer colorretal (CCR) é um dos 10 tipos de câncer mais incidentes no Brasil. A terapia consiste na remoção cirúrgica e em alguns casos, a quimioterapia adjuvante, composta de 5-fluorouracil e outros fármacos associados. O 5-FU, apesar de amplamente utilizado, provoca uma série de efeitos adversos, relacionados à toxicidade renal, cardíaca, hepática e mucosite. Nesse contexto, a ferramenta do planejamento de pró fármacos é uma alternativa para a redução das propriedades indesejadas dos fármacos. Assim, o objetivo deste trabalho foi comprovar a hipótese da diminuição da toxicidade do 5-FU pela taurina, aminoácido com propriedades anti-inflamatórias e antioxidante, para a obtenção de pró-fármacos derivados. Para isso, ratos Wistar foram submetidos ao modelo de carcinogênese de cólon induzida por 1,2-dimetilhidrazina (DMH), e tratados com a associação (5-FU+TAU) por 8 dias, na 20ª semana pós indução. Os resultados demonstraram que a taurina inibe a formação de criptas aberrantes e atua sinergicamente com 5-FU reduzindo a quantidade das mesmas. Além disso, o grupo tratado com 5-FU isolado apresentou aumento de 28% no número de tumores, enquanto a TAU isolada promoveu 64% menos neoplasias que o controle. Na associação a redução na incidência alcança 86%, sendo nenhuma das neoplasias classificadas como adenocarcinomas (tumor invasivo), enquanto TAU isolada apresenta 50%, e 5-FU 70% de adenocarcinomas entre as neoplasias. Os resultados demonstram que a TAU e o 5-FU apresentam efeito quimioterápico e podem ser utilizados na construção de pró-fármacos. Assim, foram realizadas várias tentativas sintéticas, porém sem a obtenção dos mesmos.

Palavras-chave: 5-fluorouracil; taurina; câncer colorretal; 1,2-dimetilhidrazina.

ABSTRACT

Colorectal cancer is one of the ten most incident types of cancer in Brazil. Its treatment consists of surgical intervention and, in some cases, adjuvant chemotherapy, using 5-fluorouracil (5-FU) associated with other drugs. Although extensively used, 5-FU presents several adverse effects, related to renal, cardiac and hepatic toxicity and mucositis. In this context, the search of new drugs is an alternative to reduce some undesired properties of the drug. Thus, the objective of this work was to prove the hypothesis of the reduction of toxicity of 5-FU by taurine, amino acid with anti-inflammatory and antioxidant properties, to obtain derivative prodrugs. For this, Wistar rats were submitted to the colon carcinogenesis model induced by 1,2-dimethylhydrazine (DMH) and treated with the combination (5-FU + TAU) for 8 days at the 19th week post induction. The results have demonstrated that taurine inhibits the formation of aberrant crypts foci and acts synergistically with 5-FU. In addition, the group treated with 5-FU alone showed a 28% increase in the number of tumors, whereas the isolated TAU promoted 64% fewer neoplasms than the control. In the association, the reduction in incidence reaches 86%, none of the neoplasms classified as adenocarcinomas (invasive tumor), while isolated TAU presents 50%, and 5-FU 70% of adenocarcinomas between neoplasms. Thus, the association results have demonstrated that the two substances presented a chemotherapeutic effect and can be used to obtention of prodrugs. Thus, several attempts have been tried, but without obtaining them.

Keywords: 5-fluorouracil; taurine; colorectal cancer; 1,2-dimethylhydrazine.