

O Zebrafish (*Danio rerio*):
contribuições para a pesquisa biomédica na Marinha do Brasil

The Zebrafish (*Danio rerio*):
contributions to the Brazilian Navy biomedical research

ROBERTA DA COSTA ESCALEIRA

Capitão-Tenente(S) Farmacêutica Bioquímica

Encarregada do Laboratório de Biologia Celular do Instituto de Pesquisas Biomédicas do Hospital Naval Marcílio Dias.

Pós-Doutorado na King's College London.

Doutora em Ciências Morfológicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

Resumo: *Danio rerio*, peixe-zebra, paulistinha ou zebrafish é um vertebrado de água doce, originário da Ásia, amplamente utilizado na pesquisa biomédica. Trata-se de um modelo geneticamente manipulável, opticamente claro, durante todo o desenvolvimento embrionário, e cuja manutenção dos estoques é economicamente viável. Este artigo tem por objetivo abordar as principais vantagens que qualificam e projetam o zebrafish, como modelo, em diferentes linhas de pesquisa na área biomédica, assim como elencar, no âmbito da Marinha do Brasil, possibilidades de emprego do modelo experimental. O peixe permite a realização de técnicas de edição e manipulação genética e a utilização de linhagens transgênicas do zebrafish, em estudos recentes, traz avanços à pesquisa biomédica. O modelo também vem sendo empregado, em pesquisa, nas áreas de biologia do desenvolvimento, neurociências, dentre outras, pois, devido à sua combinação única de estudos genéticos e citológicos, permite que seja utilizado como modelo experimental para o estudo de patologias humanas, como as doenças cardíacas e metabólicas, em estudos de reparo muscular esquelético, estudos comportamentais, estudos de mecanismos envolvidos em processos tumorais, ensaios toxicológicos, ensaios pré-clínicos para desenvolvimento de medicamentos e no monitoramento ambiental. A implantação do zebrafish no Instituto de Pesquisas Biomédicas do Hospital Naval Marcílio Dias permitirá a realização de ensaios in vivo utilizando, em opção aos roedores, um modelo experimental que assume posição de vanguarda mundial na pesquisa biomédica.

Palavras-chave: Peixe-zebra. Sistema musculoesquelético. Toxicidade. Monitoramento ambiental. Desenvolvimento experimental. Preparações farmacêuticas.

Como citar este artigo: Escaleira RC. O zebrafish (*Danio rerio*): contribuições para a pesquisa biomédica na Marinha do Brasil. Arq Bras Med Naval. 2017 jan/dez;78(1): 43-48.

Submetido: 31 de julho de 2017

Revisado e aceito: 15 de setembro de 2017

Endereço de contato: Rua: César Zama, 185 - Bairro: Lins de Vasconcelos, Rio de Janeiro - RJ, CEP:20725-090

E-mail: hnmd.abmn@marinha.mil.br

Os autores não relatam interesse comercial, financeiro ou de propriedade nos produtos ou empresas descritos neste artigo.

As opiniões expressas neste artigo são de responsabilidade exclusiva dos autores.

The Zebrafish (*Danio rerio*):
contributions to the Brazilian Navy biomedical research

INTRODUÇÃO

O primeiro relato de uso do zebrafish (Figura 1), como modelo experimental, remonta ao ano de 1955, porém, somente após o biólogo norte-americano George Streisinger publicar um estudo, no início da década de 1980, utilizando o modelo no estudo do desenvolvimento e função do sistema nervoso, o peixe começou a ser projetado para pesquisa científica. Desde então, devido à sua versatilidade, o zebrafish vem sendo utilizado por pesquisadores para estudo do desenvolvimento embrionário dos vertebrados,¹ estudos em genética e, mais recentemente, estudos comportamentais na área da neurociência. Também a pesquisadora Christiane Nüsslein-Volhard desenvolveu vasto trabalho utilizando o zebrafish como modelo e atuou na manipulação de genes importantes para o desenvolvimento e formação de órgãos no peixe.² Através da geração de mutantes de zebrafish, a pesquisadora desenvolveu ampla análise do efeito da falta de genes, ao longo do desenvolvimento, porém a identificação dos mesmos só foi possível quando um grupo de cientistas da Wellcome Trust Sanger Institute iniciou, em 2001 e terminou em 2013, o sequenciamento completo do genoma do zebrafish. A elucidação da sequência genômica completa do zebrafish permite, atualmente, a geração de linhagens mutantes de forma precisa e com alta eficiência através de técnicas de edição gênica como o sistema CRISPR/Cas9.³ A robustez do modelo pode ser corroborada através de pesquisa na base de dados do Pubmed que, em julho de 2017, possuía mais de 30.000 trabalhos fazendo referência ao zebrafish.

Os embriões de zebrafish se desenvolvem externamente e rapidamente e são opticamente transparentes até 60 horas pós-fertilização (hpf).⁴ Após esta etapa do desenvolvimento, o embrião começa a apresentar pigmentação, podendo ser tratado com o composto PTU (1-fenil-2-tiouréia) para inibição do processo.⁴ A transparência óptica do embrião permite o estudo de divisões celulares em tempo real

("time lapse") por microscopia, utilização de microinjeção de corantes, indução à expressão alterada de genes por microinjeção de ARN-m e ADN,⁵ além de uso de microscopia óptica de campo claro, contraste diferencial interferencial (DIC) e imunofluorescência.⁵⁻⁶ Além disso, a fertilização pode ser sincronizada para obtenção de um grande número de embriões para análise bioquímica.⁶

O zebrafish é de fácil manipulação em biotérios, possui baixo custo de criação e manutenção e desenvolvimento rápido (entre 48 a 72 horas pós-fertilização evolui do estado ovo para larva e atinge a maturidade reprodutiva aos 3 meses de vida), sendo estes atributos considerados fundamentais para a utilização do modelo experimental na investigação de inúmeras doenças humanas.

Larvas de zebrafish (*Danio rerio*), com 3 a 7 dias pós-fertilização (dpf), são reconhecidamente úteis no estudo do músculo esquelético, sendo utilizadas em estudos de desenvolvimento,⁷ reparo⁸⁻¹¹ e doenças musculares, na avaliação da segurança de fármacos e na investigação da toxicidade química muscular relacionada a medicamentos. No estudo do arranjo de miofibrilas através da indução de mutações, o zebrafish é considerado um sistema interessante, constituindo modelo genético por seu tamanho relativamente pequeno (cerca de 3 a 5 cm) na fase adulta. Além disso, possui tempo de geração curto e cada fêmea pode produzir cerca de 200-300 ovos, em uma semana. Tais fatores permitem trabalhar com uma amostragem considerável, estatisticamente representativa e com pouca variabilidade genética, o que seria inviável, por exemplo, com a utilização de roedores em testes *in vivo*.⁴

O zebrafish possui relevante importância em ensaios que avaliam os efeitos do estresse sobre o sistema nervoso central e alterações comportamentais resultantes, estando em posição de destaque frente aos roedores. Isto porque, por exemplo, o peixe possui o hormônio cortisol, assim como os humanos, sendo liberado por

glândulas situadas sobre os rins em situações que representem ameaça à vida. Já os roedores produzem, em situações de estresse, a corticosterona, que ocorre em baixas concentrações nos humanos.¹²

O modelo do zebrafish oferece, ainda, a vantagem de ser mais próximo, evolutivamente, aos humanos do que invertebrados como a mosca *Drosophila melanogaster*, e dos 26.000 genes sequenciados no peixe, 70% destes possuem homólogos nos humanos sendo que quando avaliados somente genes envolvidos em doenças esta homologia sobe para 84% o que possibilita que estudos realizados no peixe sejam utilizados como base para entendimento de vias de sinalização, regeneração musculares, por exemplo.¹² O embrião de zebrafish se desenvolve fora do útero e não requer operações delicadas ou ambiente estéril para observação ou processamento, como os embriões de galinha ou de rato. É também melhor do que o modelo de *Xenopus laevis* por ser transparente, permitindo observações diretas, estando os espécimes vivos ou fixados. O tamanho do embrião faz com que seja particularmente fácil a microinjeção, por exemplo, de diferentes morfólinos, que são modificações dos oligonucleotídeos sintéticos complementares a sequências específicas de ARNm, que bloqueiam, temporariamente, a síntese de proteínas específicas e, por conseguinte, a sua expressão gênica. A combinação entre a facilidade de injeção e a claridade óptica também permitem a utilização do zebrafish na análise da expressão de proteínas em células marcadas com GFP (Green Fluorescein Protein) e outros fluorocromos.⁶ Em quadro comparativo (Figura 2) estão dispostas as principais diferenças entre os modelos experimentais.

No Brasil, desde 1996, o número de grupos de pesquisa que utilizam o zebrafish, como modelo experimental, cresceu consideravelmente, tanto em relação ao número publicações, impacto das citações quanto em colaborações realizadas.¹³ Em 2010 foi criada a Rede Latino-Americana do

The Zebrafish (*Danio rerio*):
contributions to the Brazilian Navy biomedical research

Zebrafish (LAZEN), que reúne os principais grupos de pesquisa e laboratórios que utilizam o peixe como modelo. Os integrantes da rede atuam em diferentes linhas de pesquisa e, periodicamente, são realizados encontros, com o intuito de partilhar experiências e contribuir, para solucionar, em conjunto, dificuldades encontradas.¹⁴

ESTUDO DA FORMAÇÃO MUSCULAR

No estudo da miogênese, o zebrafish se torna modelo de interesse, devido ao seu desenvolvimento rápido e temporalmente conhecido da musculatura: todos os miótomos estão formados nas primeiras 30 hpf e células do músculo axial estão estriadas até 36 hpf.¹⁵ O zebrafish inicia seus movimentos com 18 hpf e nada perfeitamente após 3 dpf, iniciando, a partir do quinto dia de vida, o aporte de alimentação exógeno.¹⁶ Através de métodos de microscopia simples, como contraste diferencial interferencial (DIC), pode-se observar a formação dos septos entre os somitos e estriação perfeita ao longo do embrião.⁶ A transparência do embrião do peixe favorece a observação *in vivo*, ao longo do desenvolvimento, e essa característica permite analisar de forma dinâmica as mudanças estruturais em células individuais assim como alterações nas estruturas do citoesqueleto de componentes protéicos marcados.⁶⁻⁷

ESTUDO DO REPARO MUSCULAR

Sabe-se que a proliferação e/ou migração celular contribuem para a regeneração muscular a partir de células satélites,¹⁷ porém, ainda não está elucidado, se todas as células satélites são iguais ou se classes distintas de células precursoras do músculo contribuem para diferentes aspectos da regeneração muscular. A dificuldade em imaginar o processo de reparação muscular no animal vivo tem envidado esforços para analisar as contribuições de células-tronco musculares para o processo de reparo.¹⁸⁻¹⁹ Com base nisso, e como na maioria das áreas

da ciência, a simplificação do sistema em estudo ajuda a descoberta de mecanismos fundamentais, diversos grupos de pesquisa se voltaram para o zebrafish, pois a transparência do modelo animal durante seu desenvolvimento embrionário permite o rastreamento e a monitorização de células individuais marcadas *in vivo* durante longos períodos,²⁰ e os resultados sugerem que a biologia celular de reparação do músculo lesionado pode ser analisada, nos embriões, em tempo real.²⁰

O processo de regeneração muscular compreende três principais fases: a) resposta inflamatória inicial e o importante papel desempenhado pelos macrófagos na fagocitose e como promotores de diferenciação miogênica, b) ativação e diferenciação das células satélites e c) crescimento e remodelagem do tecido muscular regenerado. A atividade nervosa também é fundamental para permitir o crescimento de miofibrilas regeneradas e a especificação dos diferentes tipos de fibras musculares, em particular a ativação do programa genético em fibras lentas.

O zebrafish possui um compartimento de células musculares precursoras (CMPs), que parecem ser semelhantes às células satélite ou células-tronco de músculo. Estas células precursoras persistem durante todo o desenvolvimento pós-embriônico, podendo ser utilizadas no estudo da formação do músculo e no processo de regeneração muscular.¹⁹ Estudos recentes também utilizam células de zebrafish em cultura como modelo para ensaios de células satélites e os resultados são encorajadores, sendo possível a identificação de mecanismos celulares e moleculares que distinguem a regulação da diferenciação de células de músculo e de crescimento entre mamíferos (por hipertrofia das fibras) e peixes (ambos com crescimento por hiperplasia e hipertrofia das fibras).¹⁸

No sistema muscular, há evidências de que a regeneração recapitula eventos normais de desenvolvimento, com algumas modificações importantes. Na regulação do ciclo celular, por exemplo, o tráfego de

membrana e simplicidade no desenvolvimento de organismos-modelo têm sido usado para identificar etapas “chave”, processos conservados e seus reguladores. Portanto, estudos nestes organismos-modelo podem, devido à nossa herança evolutiva comum, ser aplicados aos humanos.²¹

NO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

O modelo do peixe permite a realização, em larga escala, de “screening” em ensaios pré-clínicos de medicamentos e na identificação de tecidos-alvo através de ensaios-teste com substâncias/compostos ou medicamentos.²² O zebrafish forma a maior parte dos órgãos nas primeiras 24 hpf o que permite aos pesquisadores observar a biodistribuição e biotoxicidade, precocemente, durante o desenvolvimento embrionário.²³ Estudos recentes, no zebrafish adulto, relatam alterações fisiológicas e morfológicas no tecido muscular após tratamento com sinvastatina.²²

A absorção do composto a ser testado pode ser realizada pelas guelras, pele e por via oral do peixe e alguns grupos desenvolveram técnicas que permitem dosar o composto, efetivamente absorvido, utilizando espectrometria de massas.²³ O modelo experimental vem sendo largamente utilizado em ensaios pré-clínicos de medicamentos, como alternativa aos roedores e possibilitando ensaios em sistemas de liberação em nanoescala.^{24,4} A utilização de embriões de peixe-zebra permite a análise fenotípica através da detecção de alterações no desenvolvimento, quando em contato com os compostos-teste em baixas concentrações e a custos bem menores quando em comparação com ensaios em outros modelos experimentais.²⁵

MONITORAMENTO AMBIENTAL

É corrente a necessidade de monitoramento e acesso aos efeitos promovidos por diferentes compostos bioativos, que trazem malefícios ao meio ambiente ou à saúde humana através da

FIGURA 1
Zebrafish adulto.



TABELA - 1

OS MODELOS E SUAS VANTAGENS

	DROSÓFILA	ZEBRAFISH	CAMUNDONGO
FECUNDAÇÃO	Interna	Externa	Interna
DESENVOLVIMENTO DO EMBRIÃO	Externo	Externo	Interno
EMBRIÃO	Não transparente	Transparente	Não transparente
PRODUÇÃO DE FILHOTES	100 ovos/dia	100 ovos/dia	10 filhotes / 2 meses
TEMPO ATÉ A IDADE REPRODUTIVA	20 dias	60 a 90 dias	85 dias

bioacumulação. Estudos realizados no modelo do zebrafish têm permitido a análise de efeito de compostos químicos, funcionalmente,²⁶ e ao longo do desenvolvimento.

Complementarmente, linhagens transgênicas do peixe podem ser utilizadas como sentinela, ou seja, o modelo experimental funciona como moderno biosensor, ampliando a especificidade e sensibilidade na detecção dos compostos de interesse.²⁷ Os ensaios podem ser realizados no zebrafish adulto ou durante a fase embrionária, ambos adequados bioindicadores de poluição. Quando expostos a condições ambientais adversas, os peixes desenvolvem, espontaneamente, mecanismos de indução e aumento de expressão de genes envolvidos na detoxicação e proteção celular facilitando a adaptação dos indivíduos às adversidades.

Utilizando o modelo do zebrafish, a presença de contaminantes como metais pesados e poluentes orgânicos pode ser identificada tanto em indivíduos adultos quanto, precocemente, na fase embrionária quando alterações fenotípicas já podem ser identificadas, pois muitos destes compostos afetam, por exemplo, o desempenho e a integridade do músculo esquelético, sendo, portanto, este tecido, útil para evidenciar alterações promovidas quando da exposição a compostos bioativos ou poluentes.²⁷

CONCLUSÕES

No âmbito da Marinha do Brasil, dentre as inúmeras linhas de pesquisa em que o zebrafish pode ser utilizado, algumas abordadas ao longo deste artigo, destacam-se os estudos com células musculares precursoras de músculo esquelético, por exemplo, visando compreender os

mecanismos celulares e moleculares envolvidos no processo de reparo muscular, que ainda não estão bem descritos na literatura. Esta linha de pesquisa em regeneração tecidual contribuirá para o surgimento de terapias celulares no tratamento de pacientes com lesões teciduais de amplo espectro de diferentes etiologias, induzidas por exercício físico ou causadas por queimaduras térmicas e/ou radiológicas. Além disto, o zebrafish permite a realização de técnicas de manipulação genética e, em razão da grande similaridade funcional gênica com os humanos, pode sendo utilizado no estudo de doenças, auxiliando no entendimento de mecanismos genéticos e fisiopatológicos que determinam o surgimento das patologias, possibilitando o desenvolvimento de novas terapias e de fármacos mais efetivos.

Estudos recentes indicam a contribuição do zebrafish como modelo de resposta

The Zebrafish (*Danio rerio*):
contributions to the Brazilian Navy biomedical research

neuro-inflamatória possibilitando o estudo de alterações moleculares, associadas à depressão, e comportamentais, associadas ao estresse e à ansiedade.²⁸ Também no monitoramento ambiental, o peixe pode ser empregado como biosensor e no estudo de alterações advindas da exposição a diferentes compostos bioativos.

Considerando sua aplicabilidade em linhas de pesquisa em diferentes áreas do conhecimento, a inserção do zebrafish, como opção aos roedores nos ensaios in vivo, trará avanços em projetos estratégicos e de inovação tecnológica que contribuirão para manter o Instituto de Pesquisas Biomédicas do Hospital Naval Marcílio Dias como referência em pesquisa biomédica e para o aumento da capacidade científica da Marinha do Brasil, através do uso do modelo experimental, de vanguarda mundial.

ABSTRACT

Danio rerio, zebrafish, “paulistinha” or zebrafish is a freshwater vertebrate, originating from Asia, widely used in biomedical research. It is a genetically manipulable, optically clear model throughout embryonic development, and the maintenance is economically viable. This article aims to address the main advantages that qualify zebrafish, as model, in different lines of research in the biomedical area, as well as the possibility of employing the experimental model in the scope of the Brazilian Navy. The fish allows to perform genetic editing and manipulation techniques and the use of zebrafish transgenic lines in recent studies brings advances for biomedical research. The model has also been used in research in areas of developmental biology, neurosciences, among others, because, due to its unique combination of genetic and cytological studies, it can be used as an experimental model for the study of human pathologies, such as cardiac and metabolic diseases in studies of skeletal muscle repair, behavioral studies, studies of mechanisms involved in tumor processes, toxicological tests, pre-clinical trials for drug development

and environmental monitoring. The implantation of zebrafish in the Institute of Biomedical Research of the Hospital Naval Marcílio Dias will allow in vivo tests using, as rodents' option, an experimental model that assumes the leading position in biomedical research worldwide. Keywords: Zebrafish. Musculoskeletal system. Toxicity. Environmental monitoring. Experimental development. Pharmaceutical preparations.

REFERÊNCIAS

- 1.Kimmel CB, Ballard WW, Kimmel SR, Ullmann B, Schilling TF. Stages of embryonic development of the zebrafish. *Developmental Dynamics*.1995;203:253-310.
- 2.Chen JN, Haffter P, Odenthal J, Vogelsang E, Brand M, van Eeden FJ, et al. Mutations affecting the cardiovascular system and other internal organs in zebrafish. *Development*. 1996 Dec;123:293-302.
- 3.Irion U, Krauss J, Nüsslein-Volhard C. Precise and efficient genome editing in zebrafish using the CRISPR/Cas9 system. *Development*. 2014;141:4827-30.
- 4.Lee, KY, Jang GH, Byun CH, Jeun M, Searson PC, Lee KH. Zebrafish models for functional and toxicological screening of nanoscale drug delivery systems: promoting preclinical applications. *Biosci Rep*. 2017;37:1-13.
- 5.Costa ML, Escalera RC, Jazenko F, Mermelstein CS. Cell adhesion in zebrafish myogenesis: Distribution of intermediate filaments, microfilaments, intracellular adhesion structures and extracellular matrix. *Cell Motil Cytoskeleton*. 2008;65:801-15.
- 6.Costa ML, Escalera RC, Manasfi M, Rodrigues VB, Mermelstein CS. Some distinctive features of zebrafish myogenesis based on unexpected distributions of the muscle cytoskeletal proteins actin, myosin, desmin, α -actinin, troponin and titin. *Mech Dev*.2002;116(1-2):95-104.
- 7.Masuda S, Hisamatsu T, Seko D, Urata Y, Goto S, Li T, et al. Time and dose-dependent effects of total-body ionizing radiation on muscle stem cells. *Physiol Rep*. 2015;3(4):e12377.
- 8.Seger C, Hargrave M, Wang X, Chai RJ, Elworthy S, Ingham PW. Analysis of Pax7 expressing myogenic cells in zebrafish muscle development, injury, and models of disease. *Dev Dyn*. 2011; 240: 2440-51.
- 9.Maxson S, Lopez EA, Yoo D, Danilkovitch-Maigkova A, LeRoux M. Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair. *Stem Cells Transl Med*. 2012;1:142-9.
- 10.MacLean S, Khan W, Malik A, Anand S, Snow M. The potential of stem cells in the treatment of skeletal muscle injury and disease. *Stem Cells Int*. 2012;2012: 9 p. ID 282348.
- 11.Kawakami, Atsushi. Stem cell system in tissue regeneration in fish. *Develop Growth Differ*. 2010;52:77-87.
- 12.Zorzetto R, Guimarães M. Um peixe modelo. *Pesquisa Fapesp*. 2013 [acesso em 24 de jul. 2017];(209):16-21. Disponível em: <http://revistapesquisa.fapesp.br/2013/07/12/um-peixe-modelo>.
- 13.Gheno EM, Rosemberg DB, Souza DO, Calabró L. Zebrafish in Brazilian Science: scientific production, impact, and collaboration. *Zebrafish*. 2016Jun;13(3):217-25.
- 14.Allende ML, Calcaterra NB, Vianna MR, Zolessi FR. First meeting of the latin american zebrafish network. *Zebrafish*. 2011 March;8(1):31-3.
- 15.Stickney HL, Barresi MJF, Devoto SH. Somite development in zebrafish. *Dev Dyn*. 2000;219 (3):287-303.
- 16.Westerfield M. The zebrafish book: a guide for the laboratory use of zebrafish (*Danio rerio*). Eugene: University of Oregon Press; 2000.
- 17.Mauro A. Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J Biophys Biochem Cytol*. 1961;9:493-5.
- 18.Zhang H, Anderson J. Satellite cell activation and populations on single muscle-fiber cultures from adult zebrafish (*Danio rerio*). *J Exp Biol*. 2014;217:1910-17.
- 19.Shi, X., Garry, D. Muscle Stem Cells in development, regeneration and disease. *Genes Dev*. 2006;20:1692-708.
- 20.Pipalia TG, Koth J, Roy SD, Hammond CL, Kawakami K, Hughes SM. Cellular dynamics of

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL
O Zebrafish (*Danio rerio*):
contribuições para a pesquisa biomédica na Marinha do Brasil

The Zebrafish (*Danio rerio*):
contributions to the Brazilian Navy biomedical research

regeneration reveals role of two distinct Pax7 stem cell populations in larval zebrafish muscle repair. *Dis Model Mech.* 2016;9(6):671-84.

21.Gut P, Reischauer S, Stainier DYR, Arnaout R. Little fish, big data: zebrafish as a model for cardiovascular and metabolic disease. *Physiol Rev.* 2017;97:889-938.

22.Campos LM, Rios EA, Guapyassu L, Midlej V, Atella GC, Herculano-Houzel S, et al. Alterations in zebrafish development induced by simvastatin: comprehensive morphological and physiological study, focusing on muscle. *Exp Biol Med.* 2016

Nov;241(17):1950-60.

23.Mac Rae CA, Peterson RT. Zebrafish as tool for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14: 721-31.

24.Wu Q, Deng S, Li L, Sun L, Yang X, Liu X. Biodegradable polymeric micelle-encapsulated quercetin suppresses tumor growth and metastasis in both transgenic zebrafish and mouse models. *Nanoscale* 2013; 5:12.480-93.

25.Szabo M, Akusjärvi SS, Saxena A, Liu J, Chandrasekar G, Kitambi SS. Cell and small animals models for phenotypic drug discovery. *Drug Des Devel Ther.*

2017;11:1957-196.

26.Begum G. Carbofuran insecticide induced biochemical alterations in liver and muscle tissues of the fish *Clarias batrachus* (linn) and recovery response. *Aquat Toxicol.* 2004;66:83-92.

27.Carvan MJ, Dalton TP, Stuart GW, Nebert DW. Transgenic zebrafish as sentinels for aquatic pollution. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;919:133-47.

28.Kalueff AV, Stewart AM, Gerlai R. Zebrafish as an emerging model for studying complex brain disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 2014 Feb;35(2):63-75.

Os próximos capítulos podem ser os melhores da sua vida

Envelhecer não é adoecer! Acesse
www.saudenaval.mar.mil.br e veja dicas
para esta nova fase da sua vida.

Potencial antitumoral das cascas do caule de *Bumelia sartorum*

Antitumor potential of
Bumelia sartorum stem barks

HALLINY SIQUEIRA RUELA

Primeiro-Tenente (S) - Farmacêutica do Laboratório Farmacêutico da Marinha.
Doutorado em Biotecnologia Vegetal.

IVANA CORREA RAMOS LEAL

Farmacêutica da Faculdade de Farmácia - Universidade Federal do Rio de Janeiro.
Doutorado em Química de Produtos Naturais.

RICARDO MACHADO KÜSTER

Farmacêutico do Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais - Universidade Federal do Rio de Janeiro.
Doutorado em Química de Produtos Naturais.

Resumo: Na medicina tradicional, o chá das cascas do caule de *Bumelia sartorum* é utilizado para combater diversas doenças, incluindo câncer. O presente trabalho estuda evidências científicas da atividade antitumoral atribuída popularmente a esta espécie, buscando uma proposta do mecanismo de ação envolvido, além da investigação do efeito sobre células normais. Métodos: O potencial anticâncer foi avaliado contra diferentes linhagens de células tumorais humanas: A549, K562, Jurkat, MCF7 and PC3. Também foi verificado o efeito tóxico sobre linfócitos murinos normais. Resultados: Os padrões de ácidos palmítico e linoleico, majoritários na partição DCM, e também a partição AcOEt e a fração F5 mostraram alto efeito inibitório sobre a viabilidade das linhagens tumorais, sendo mais ativos contra células do tipo Jurkat. A ação antileucêmica dessas amostras parece estar relacionada à indução da apoptose. Adicionalmente, a maior parte das amostras derivadas de *B. sartorum*, em altas concentrações, mostrou baixa toxidez para linfócitos normais. Conclusão: A atividade encontrada mostra que a abordagem etnofarmacológica na escolha de plantas para estudos pode ser útil, e os resultados indicam que a espécie pode ser considerada como uma potencial alternativa para a pesquisa de novos fármacos para o tratamento de câncer, em especial para leucemia aguda de células T.

Palavras-chave: Ensaios de seleção de medicamentos antitumorais. *Bumelia sartorum*. Ácidos graxos. Compostos fenólicos.

Como citar este artigo: Ruela HS, Leal ICR, Küster RM. Potencial antitumoral das cascas do caule de *Bumelia sartorum*. Arq Bras Med Naval. 2017 jan/dez;78(1): 49-54.

Submetido: 01 de agosto de 2017

Revisado e aceito: 15 de setembro de 2017

Endereço de contato: Rua: César Zama, 185 - Bairro: Lins de Vasconcelos, Rio de Janeiro - RJ, CEP:20725-090

E-mail: hnmd.abmn@marinha.mil.br

Os autores não relatam interesse comercial, financeiro ou de propriedade nos produtos ou empresas descritos neste artigo. As opiniões expressas neste artigo são de responsabilidade exclusiva dos autores.