

Metabolômica e atividade antitumoral de tinturas-mãe de *Viscum album* em modelos *in vitro* bi (2D) e tridimensionais (3D).

Michelle N.O. Melo¹(PG), Adriana P. Oliveira¹(PQ), Rafael Garrett²(PQ), Mirio Grazi³(PQ), Hartmut Ramm³(PQ), Tim Jaeger³(PQ), Stephan Baumgartner^{3,4}(PQ), Carla Holandino^{1*}(PQ)

¹Laboratório Multidisciplinar de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ; ²Laboratório de Metabolômica (LabMeta/LADETEC), Instituto de Química, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ; ³Society for Cancer Research, Hiscia Institute, Arlesheim, Suíça. ⁴Institute of Integrative Medicine, University of Witten-Herdecke, Herdecke, Alemanha.

* cholandino.far@gmail.com

Palavras-chave: *Viscum album*, tintura-mãe, Antitumoral, Metabolômica, Esferoide.

Introdução

Viscum album é uma planta semiparasita pertencente à família Santalaceae conhecida principalmente por sua atividade clínica antitumoral. Os efeitos das preparações aquosas de *Viscum album* têm sido principalmente atribuídos à presença de polipeptídeos e glicoproteínas denominadas viscotoxinas e viscolectinas produzidas pelas diferentes espécies desta planta. Entretanto, tinturas-mãe de *Viscum album* obtidas por maceração etanólica também têm evidenciado promissora atividade antitumoral *in vitro*¹. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi realizar a análise metabolômica de diferentes tinturas-mãe de *V. album* por CL-EMAR e determinar sua atividade citotóxica frente a células MDA MB-231 cultivadas *in vitro* em modelos bi (2D) e tridimensionais (3D).

Resultados e Discussão

As tinturas-mãe foram analisadas por CL-EMAR e os dados de massa foram processados por meio do software MSDIAL 3.96. A matriz intensidade de *m/z* x amostras foi submetida à análise multivariada na plataforma Metaboanalyst 4.0. Os resultados mostraram que as duas primeiras componentes principais (PCs) explicaram cerca de 43% da variância dos dados nas amostras de verão e 46% nas de inverno. Foi observada a formação de três grupos em ambas as estações, mostrando uma semelhança química entre *Viscum album* coletado dos hospedeiros *Malus domestica*, *Quercus* sp. e *Ulmus* sp., corroborando com a classificação botânica *V.album* ssp. *album*. Entretanto, dois outros agrupamentos correspondentes a *V. album* ssp. *abietis* e *V. album* ssp. *austriacum* foram identificados. As principais substâncias responsáveis por esta separação foram: pinobankasina ou naringenina hexose-pentose (*V. album* ssp. *abietis*); ácido cítrico (*V. album* ssp. *austriacum*); ácido málico (*V. album* ssp. *album*). Além disso, por meio da análise de PLS-DA, foi observada a diferença química das tinturas de *Viscum album* em relação à estação do ano, considerando cada árvore hospedeira. Os

resultados da atividade citotóxica *in vitro* mostraram uma maior citotoxicidade para as tinturas de verão comparadas às de inverno. Além disso, no modelo 2D foram necessárias maiores doses para obtenção de efeito citotóxico em relação à cultura 3D. As células MDA MB-231(3D) apresentaram redução da viabilidade de 50% após 72 h de incubação com a tintura *V. album* ssp. *abietis* de verão na concentração de 0,5% v/v, enquanto para a mesma taxa de citotoxicidade no modelo 2D, foi necessária uma dose de 1,90 % v/v.

Conclusões

Os resultados do presente trabalho indicam que a composição química das tinturas-mãe de *Viscum album* varia conforme a árvore hospedeira e a estação de coleta. A citotoxicidade celular avaliada em modelos de esferoides (3D) e em monocamada (2D) apontam para a importância de se avaliar ambas as formas de organização celular *in vitro* nos estudos com novos candidatos à terapia antitumoral. Além disso, a relação árvore hospedeira *versus* potencial citotóxico ficou evidente neste estudo, com destaque para a subespécie *album* cultivada em *Quercus robur* e para a subespécie *abietis* que tem *Abies alba* como hospedeira. Desta forma, a identificação dos metabólitos em tinturas-mãe de *V. album* permite uma correlação direta com o efeito citotóxico quando modelos antitumorais *in vitro* são utilizados.

Agradecimentos

Agradecimentos: Iscador AG e Society Cancer Research (Switzerland). O presente trabalho foi realizado com apoio da CAPES-Código de financiamento 001. Este projeto faz parte de um convênio internacional registrado no DRI/UFRJ com o número: 030088/20 17 -32.

¹Melo, M.N.O.; OliveirA, A.P.; Wicikowski, A.F.; Carvalho, R.S.; De Lima Castro, J.; Oliveira, F.A.G.; Marcelo, H.G.P.; Feo da Veiga, V.; Marques, M.A.C.; Rocha, L.; Holandino, C. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26, 311-322, 2018.