

29798

PROPRIEDADES ANTIINFLAMATÓRIAS E IMUNOMODULADORAS DA MONTANINA, UM ALCALÓIDE ISOLADO DA RHODOPHIALA BIFIDA

Mirian Farinon, Vanessa Schuck Clarimundo, Grazielle Pereira Ramos Pedrazza, Marcell Vilaverde Diello, Jose Angelo Silveira Zuanazzi, Patricia Gnieslaw de Oliveira. **Orientador:** Ricardo Machado Xavier

Unidade/Serviço: Serviço de Reumatologia

Artrite reumatoide é uma doença autoimune inflamatória crônica e de etiologia desconhecida. Os tratamentos atuais não são curativos e novas estratégias terapêuticas devem ser investigadas. A montanina é um alcaloide isolado da *Rhodophiala bifida* utilizada na medicina popular, mas nunca testada para doença inflamatória. Para avaliar o efeito da montanina in vitro sobre linfócitos e fibroblastos sinoviais (FLS) e como terapia antiinflamatória in vivo em modelos murinos de artrite, camundongos BALB/c machos foram submetidos à artrite induzida por antígeno (AIA) com albumina bovina sérica metilada (mBSA) e foram divididos em 4 grupos (n=6): veículo (salina) e montanina (0,3; 1 e 3mg/kg - 2x por dia), com tratamento iniciado um dia antes da injeção intraarticular (ia) de mBSA. Foram avaliados: nocicepção articular em 0, 3, 5 e 24h e migração de leucócitos totais para articulação do joelho após 24h da injeção ia. Camundongos DBA/1J machos foram submetidos à artrite induzida por colágeno (CIA) com colágeno bovino do tipo II e foram divididos em 3 grupos (n=7): veículo (salina) e montanina (0,5 e 1,5mg/kg - 2x ao dia/10 dias). Os camundongos foram monitorados diariamente para os sinais da artrite e o tratamento iniciado após o primeiro sinal clínico de doença. No 11º dia os animais foram mortos para a retirada das articulações do tornozelo e fígado para análise histopatológica. Escore articular e nocicepção da pata foram avaliados como parâmetros clínicos. In vitro, linfócitos e FLS foram tratados com montanina [0,01-100µM] para viabilidade em 24h. A dose de 1µM foi escolhida para proliferação de linfócitos estimulados por ConA e LPS e para o teste de invasão de FLS com kit de matriz gel em 24h. Diferenças entre os grupos foram comparadas por ANOVA ou teste t. Em AIA, a montanina inibiu o influxo de leucócitos para articulação do joelho nas doses 0,3; 1 e 3mg/kg ($8,04 \pm 1,65 \times 10^4$; $4,16 \pm 0,99 \times 10^4$, $4,15 \pm 1,46 \times 10^4$ leucócitos/cavidade, respectivamente) comparado com veículo ($43,5 \pm 9,73 \times 10^4$ leucócitos/cavidade) ($p < 0,01$). A nocicepção foi reduzida em todas as doses nos tempos 5 e 24h após a injeção ia de mBSA ($p < 0,01$) comparado com veículo. Em CIA, não foi observada hepatotoxicidade. O tratamento de 0,5mg/kg melhorou o escore articular a partir do dia 3 até o fim do experimento ($p < 0,01$), reduziu a nocicepção nos dias 2 e 10 ($p < 0,05$) e melhorou os parâmetros histopatológicos ($p < 0,03$), exceto hiperplasia sinovial, comparado com veículo. Montanina na dose de 1,5mg/kg não foi efetiva, não apresentando diferença com veículo. In vitro, as concentrações de montanina utilizadas não foram citotóxicas, mantendo a viabilidade celular. O alcaloide inibiu a proliferação de linfócitos estimulados com ConA em 54,78% ($p < 0,01$), embora não tenha tido efeito na proliferação estimulada com LPS. O tratamento com montanina diminuiu a invasão dos FLS em 48,6% ($p = 0,006$). Concluindo, a montanina foi capaz de melhorar a artrite experimental, atenuando o dano articular e a nocicepção nos modelos de AIA e CIA. Adicionalmente, o alcalóide diminuiu a proliferação de linfócitos e a invasão de fibroblastos in vitro. Esses dados indicam que a montanina tem potencial como tratamento antiinflamatório para artrite imunomediada. Projeto aprovado - nº 120385.