CARATERIZAÇÃO *IN VITRO* DA CITOTOXICIDADE E DOS MECANISMOS MOLECULARES INDUZIDOS POR NITAZENOS

Mariana Madeira[1], Rui M. Almeida[2], Joana Couceiro[2]

[1]Mestrado em Tecnologias Laboratoriais em Ciências Forenses, Instituto Universitário Egas Moniz, Monte da Caparica, 2829-511, Almada, Portugal

[2]Egas Moniz Center for Interdisciplinary Research (CiiEM), Egas Moniz School of Health & Science, Almada, Portugal

1. PROBLEMA DAS NPS

AMEAÇA EMERGENTE

Nitazenos como Novas Substâncias Psicoativas (NPS) de alta afinidade a recetores opióides [1,2].

ELEVADO RISCO

Elevada potência e letalidade, desafiando a saúde pública e toxicologia forense [1].

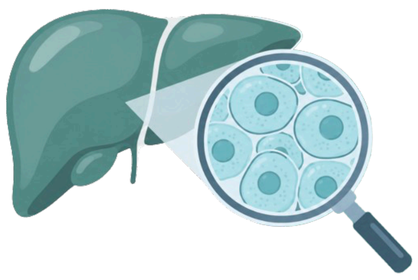
LACUNA CIENTÍFICA

Escassez de dados detalhados sobre o seu impacto e segurança.

2. MODELO CELULAR HEPÁTICO

RELEVÂNCIA FISIOLÓGICA

Papel central do fígado na biotransformação de xenobióticos [3].



MODELO DE ESTUDO

Linhagem celular humana HepG2 (hepatócitos), crucial para avaliação de toxicidade [3].

FINALIDADE

Avaliar efeitos de exposição e desvendar mecanismos moleculares de citotoxicidade.

3. OBJETIVOS DO ESTUDO

Avaliar a citotoxicidade dos nitazenos e elucidar os mecanismos celulares e moleculares que eles modulam, utilizando um modelo celular humano de origem hepática - células HepG2.

4. MAPA METODOLÓGICO CONCEPTUAL



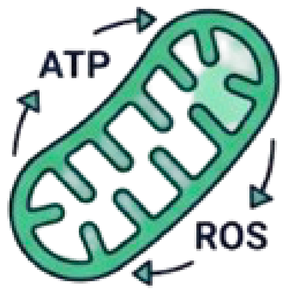
FASE 1
Preparação Celular

Otimização e estabelecimento das culturas de HepG2.



FASE 2
Ensaio de Citotoxicidade

Avaliação macro de viabilidade celular, integridade membranar e morte [4,5,6].



FASE 3
Vias Moleculares

Mapeamento do perfil energético e do stress oxidativo induzido [5,7].



FASE 4
Integração de Dados

Consolidação científica e disseminação dos resultados para a comunidade.

SET 26 - OCT 26 → NOV 26 - JAN 27 → FEV 27 - MAI 27 → JUN 27 - JUL 27

5. IMPACTO FORENSE E SOCIEDADE



Enquadramento Projeto SENTINEL

Investigação aplicada em toxicologia e análise preditiva.



Suporte Médico-Legal

Evidência científica para apoio à polícia e autoridades médico-legais .

Alinhamento ODS 3 e 16

Promoção da saúde e fortalecimento das instituições jurídicas.



Sistemas de Alerta Precoce

Dados para reforço dos alertas nacionais e europeus contra o tráfico de drogas.



6. AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi financiado pela FCT - Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I. P., através da referência de projeto CiiEM https://doi.org/10.54499/UID/04585/2025. Os autores agradecem o apoio financeiro da FCT através do projeto SENTINEL (referência 2023.16046.ICDT (https://doi.org/10.54499/2023.16046.ICDT)).

7. REFERÊNCIAS

[1] European Union Drugs Agency. (2024). European drug report: Trends and developments. Publications Office of the European Union. https://www.euda.europa.eu/sites/default/files/pdf/31883_en.pdf?998731

[2] Pereira, J. R. P., Quintas, A., & Neng, N. R. (2025). Nitazenes: The emergence of a potent synthetic opioid threat. Molecules, 30(1), 93890. https://doi.org/10.3390/molecules30193890

[3] Mueller, D., Koetemann, A., & Noor, F. (2011). Organotypic cultures of HepG2 cells for in vitro toxicity studies. Journal of Bioengineering & Biomedical Science, S2, 002. https://doi.org/10.4172/2155-9538.S2-002

[4] Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. Journal of Immunological Methods, 65(1–2), 55–63. https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4

[5] Riss, T. L., Moravec, R. A., Niles, A. L., Duellman, S., Benink, H. A., Worzella, T. J., & Minor, L. (2016). Cell viability assays. In Assay Guidance Manual (pp. 1–25). Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences.

[6] Vermes, I., Haanen, C., Steffens-Nakken, H., & Reutelingsperger, C. (1995). A novel assay for apoptosis: Flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labelled Annexin V. Journal of Immunological Methods, 184(1), 39–51. https://doi.org/10.1016/0022-1759(95)00072-i

[7] Kass, G. E. N., & Orrenius, S. (1999). Calcium signaling and cytotoxicity. Environmental Health Perspectives, 107(Suppl 1), 25–35. https://doi.org/10.1289/ehp.99107s125