

EFEITO INIBITÓRIO DE COMPOSTOS DE AZIDA DE β -ARILCALCOGÊNIO CONTENDO TELÚRIO NA PROLIFERAÇÃO CELULAR DE LINHAGEM DE CARCINOMA DE BEXIGA

NATÁLIA VIEIRA SEGATTO¹; IZADORA PETER FURTADO²; JULIETI HUCH BUSS²; MARTHA RUIZ BENINTEZ²; OSCAR RODRIGUES³; TIAGO COLLARES⁴

¹Universidade Federal de Pelotas- Laboratório de Biotecnologia do Câncer -
naty_segatto@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas- Laboratório de Biotecnologia do Câncer

³Universidade Federal de Santa Maria

⁴Universidade Federal de Pelotas – Laboratório de Biotecnologia do Câncer -
collares.t@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O câncer é considerado um problema de saúde mundial. De acordo com estimativas da organização mundial da saúde, tumores foram responsáveis por aproximadamente 8,8 milhões de óbitos mundialmente no ano de 2015, representando quase uma em cada seis mortes ocorridas no mundo neste período (WHO, 2017).

Dentre os vários tipos de neoplasias, o câncer de bexiga é o nono tumor mais comum (FERLAY, 2015), constituindo o segundo tipo de tumor do trato geniturinário de maior ocorrência, precedido apenas pelo câncer de próstata (INCA, 2017). Este tipo de tumor merece destaque pelo fato de representar o tratamento neoplásico de maior custo econômico para a saúde pública, devido suas altas taxas de recorrência (em torno de 70%) e seus longos períodos de tratamento (SIEGEL, 2013).

Além disso, embora existam abordagens quimioterápicas comumente usadas na clínica para tratar neoplasias de bexiga, elas ainda apresentam uma ampla gama de efeitos adversos.

Assim, o desenvolvimento de novos compostos economicamente viáveis com potencial ação antitumoral destinados ao tratamento de neoplasias de bexiga constitui um dos maiores desafios da terapêutica para este tipo de tumor (BEGNINI, 2013).

Neste contexto, compostos organocalcogênicos tem recentemente despertado o interesse da comunidade científica por demonstrarem propriedades antioxidantes e antitumorais em estudos *in vitro* (VIEIRA, 2015; ALCOLEA, 2016; SOUZA, 2015).

No âmbito de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos com potencial ação antitumoral, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a atividade antiproliferativa de compostos de azida de β -arilcalcogênio contendo telúrio frente a células de carcinoma de bexiga, linhagem 5637, através do ensaio colorimétrico de MTT.

2. METODOLOGIA

2.1. Cultivo Celular

As células de carcinoma de bexiga (linhagem 5637), obtidas no banco de células do Rio de Janeiro foram cultivadas com meio DMEM suplementado com 10% de Soro Fetal Bovino e mantidas na estufa em atmosfera controlada à 37°C,

95% de umidade e 5% de CO₂. Os experimentos foram realizados com as células em fase logarítmica de crescimento.

2.2. Ensaio de citotoxicidade

A citotoxicidade dos compostos frente às células tumorais de carcinoma de bexiga (linhagem 5637) foi determinada através do ensaio colorimétrico de MTT, o qual avalia a atividade metabólica das células viáveis em reduzir o reagente brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio à cristais de formazan.

Para a realização do ensaio de MTT, as células de carcinoma de bexiga foram semeadas em placas de 96 poços a uma densidade de 2×10^4 células por poço. Após 24 horas na estufa, as células foram submetidas aos tratamentos com os compostos organocalcogênicos de azida de β -arilcalcogênio contendo telúrio 3j e 3p nas concentrações de 0,1; 1; 2,5; 6,25; 12,5; 25; 50 e 100 μM por 48 horas, além de poços tratados somente com meio e DMSO (volume referente a maior concentração testada), representando os grupos controle e veículo, respectivamente.

Após este período, o meio contendo os diferentes tratamentos foi sugado e as células foram submetidas ao ensaio colorimétrico, através da adição de meio de cultura contendo 10% do reagente MTT.

Por fim, foi realizada leitura de densidade óptica a 492nm, onde os valores de absorbância determinam a porcentagem de células vivas em cada poço. Os valores de inibição do crescimento celular foram obtidos através da fórmula: Inibição do Crescimento = (1 - Abs₄₉₂células tratadas/Abs₄₉₂controle de células) x 100%. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

2.3. Análise estatística

Os valores de IC₅₀ foram determinados através do Software GraphPad Prism 7.0. O valor de IC₅₀ representa a concentração na qual 50% das células tiveram seu crescimento inibido.

Os dados de MTT obtidos foram analisados utilizando one-way ANOVA, seguido por teste de Tukey para comparações múltiplas. Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente relevantes. Os resultados foram expressos como média ± erro padrão da média (SEM).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O ensaio de viabilidade celular demonstrou que os compostos 3j e 3p possuíram uma ação antiproliferativa e consequentemente inibiram o crescimento das células de carcinoma de bexiga linhagem 5637.

Ambos compostos derivados de aminoácidos contendo telúrio, 3j e 3p, foram capazes de inibir a proliferação celular de uma maneira dose-dependente frente às células de carcinoma de bexiga no tempo testado. O composto 3j apresentou IC₅₀ em torno de 0,4807 μM , enquanto o composto 3p obteve um IC₅₀ levemente maior, em torno de 0,7118 μM , conforme demonstrado na tabela 1.

Os dados obtidos vão de acordo com a literatura, uma vez que compostos organocalcogênicos já demonstraram possuir atividade antitumoral *in vitro* em linhagens de carcinoma de bexiga (SOUZA, 2015; ROSA, 2017) e de adenocarcinoma de pulmão (TABARELLI, 2017).

Além disso, compostos tanto orgânicos quanto inorgânicos contendo telúrio são conhecidos por apresentarem diversas ações biológicas, incluindo atividade antimicrobiana, antioxidante, imunomoduladora e a mencionada atividade antitumoral (TIEKINK, 2012; SREDNI, 2012; ABONDANZA, 2008). Estudo

utilizando composto organotelúrio demonstrou que o mesmo apresentou atividade antitumoral em linhagem de leucemia (HL60), onde o composto foi capaz de induzir apoptose nas células por modulação da expressão de Bcl-2 (ABONDANZA, 2008).

Tabela 1: Compostos de azida de β -arilcalcogênio contendo telúrio 3j e 3p e seus respectivos IC50, em μM , \pm erro padrão da média (SEM) no tempo de 48 horas.

| Composto | IC50 |
|----------|-------------------|
| 3j | 0,4807 \pm 0,13 |
| 3p | 0,718 \pm 0,18 |

4. CONCLUSÕES

A partir dos dados obtidos, podemos concluir que os compostos organocalcogênicos contendo telúrio demonstraram atividade inibitória frente o crescimento das células de carcinoma de bexiga (5637), apresentando efeito antiproliferativo desde as concentrações mais baixas. Porém, mais estudos precisam ser feitos a fim de elucidar os mecanismos de ação envolvidos na atividade antitumoral dos compostos em questão.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abondanza,T. S. Oliveira, C. R. Barbosa, C. M Pereira, F. E. Caires, A. C. Comasseto, J. V. Queiroz, M. L. Valadares,M. C. Bincoletto, M. C. Bcl-2 expression and apoptosis induction in human HL60 leukaemic cells treated with a novel organotellurium(IV) compound RT-04. **Food Chem Toxicol.** V.46, n.7, p. 2540-2545, 2008.

Alcolea, V. Plano, D. Encío, I. Palop, J.A. Sharma, A.K. Sanmartín, C. Chalcogen containing heterocyclic scaffolds: New hybrids with antitumoral activity. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 123, p.407–18, 2016.

Begnini, K.R. Leon, P.M.M. Rodrigues, F. Thurow, H.S. Henriques, J.A.P. Seixas, F.K. Potencial antitumoral e apoptótico da própolis vermelha em células de carcinoma de bexiga. In: **XV ENCONTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**, Pelotas, 2013.

Ferlay J., Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D.M. Parkin, D. Forman, F. Bray, Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012, **Int. J. Cancer.** v.136, n.1, p. 359–386, 2015.

INCA, Instituto Nacional do Câncer, 2017. Online Disponível em: <http://www.inca.gov.br/>. Acesso em: 28/09/2017.

Rosa, R.M. Piccoli, B.C. Silva, F.D.A. Dornelles, L. Rocha, J.B.T. Sonego, M.S. Begnini, K.R. Collares, T. Seixas, F.K. O. E. D. Rodrigues. Synthesis, antioxidant and antitumoral activities of 5'-arylchalcogeno-3-aminothymidine (ACAT) derivatives. **Med. Chem. Commun.**, v.8, p.408–414, 2017.

Siegel R, Naishadham D, and Jemal A, 2013. Cancer statistics. **CA Cancer J Clin**, v.63, p.11-30, 2013.

Simons, M.P.; Nauseef, W.M.; Griffith, T.S. Neutrophils and TRAIL: insights into BCG immunotherapy for bladder cancer. **Immunol.Res**, v. 39, p. 79-93, 2007.

Souza, D. Mariano, D.O.C. Nedel, F. Schultze, E. Campos, V.F. Seixas, F. Silva, R.F. Munchen, T.S. Ilha, V. Dornelles, L. Braga, A.L. Rocha, J.B.T. Collares, T. Rodrigues, O.E.D. New Organochalcogen Multitarget Drug: Synthesis and Antioxidant and Antitumoral Activities of Chalcogenozidovudine Derivatives. **J. Med. Chem**, v.58, n.8, p.3329–3339, 2015.

Sredni, B. Immunomodulating tellurium compounds as anti-cancer agents. **Semin. Cancer Biol.** v.22, n.1, p.60-69, 2012,

Tabarelli, G. Dornelles, L. Iglesias, B.A. Gonçalves, D.F. Stefanello, S.T. Soares, F.A.A. Piccoli, B.C. Silva, F.D.A. Rocha, J.B.T. Schultze, E. Bender, C.B. Collares, T. Seixas, F.K. Peterle, M.M. Braga, A. Rodrigues, O.E.D. Synthesis and Antitumoral Lung Carcinoma A549 and Antioxidant Activity Assays Of New Chiral b-Aryl-Chalcogenium Azide Compounds, **Chemistry Select**, v.2, p.8423 – 8430, 2017.

Tiekink, E. R. Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds: opportunities yet unrealized. **Dalton Trans**, v.41, p.6390-6395, 2012.

Vieira, A. A. Brandao, I. R. Valenca, W. O. de Simone, C. A. Cavalcanti, B. C. Pessoa, C. Hybrid compounds with two redox centres: modular synthesis of chalcogen-containing lapachones and studies on their antitumor activity, **Eur. J. Med. Chem**, v.101, p.254–65, 2015.

WHO, World Health Organization, 2017. Disponível em: <http://www.who.int/en/>. Acesso em: 27/09/2017.