

## ÁCIDO GÁLICO REDUZ A VIABILIDADE CELULAR DE LINHAGEM DE GLIOMA DE RATO

BERNARDO DE MORAES MEINE<sup>1</sup>; RAFAEL OLIVEIRA MORALES<sup>2</sup>; NATHALIA STARK PEDRA<sup>3</sup>; NATÁLIA PONTES BONA<sup>4</sup>; ROSELIA MARIA SPANEVELLO<sup>5</sup>; FRANCIELI MORO STEFANELLO<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – bemeine15@hotmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – rafaeloliveiramorales@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – nathaliastark@hotmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – natinhabona@hotmail.com

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – rspanevello@gmail.com

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas – fmstefanello@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

O glioblastoma multiforme (GBM) representa uma das formas mais malignas de tumores do sistema nervoso central (HANIF et al., 2017). É o tumor cerebral com maior incidência na população e também de maior letalidade, sendo caracterizado por elevada capacidade infiltrativa através do tecido cerebral (MEIR et al., 2010). Atualmente, o tratamento aplicado consiste em ressecção cirúrgica seguido de radioterapia e quimioterapia com o fármaco padrão temozolomida (TMZ) (BUTOWSKI et al., 2006). Apesar dos avanços na terapia, o GBM ainda apresenta uma baixa sobrevida, além de ser incurável. Com isso, torna-se de suma importância a busca por novas alternativas de tratamento com a finalidade de melhorar o prognóstico dos pacientes.

O ácido gálico é um ácido fenólico conhecido por apresentar uma atividade antioxidante e citotóxica (FIUZA et al., 2004). Nesse contexto, considerando o arsenal terapêutico insuficiente para o tratamento de gliomas de alto grau, bem como os efeitos promissores do ácido gálico em estudos prévios, o objetivo deste trabalho foi avaliar a citotoxicidade *in vitro* do ácido gálico em linhagem de glioma de rato (C6).

### 2. METODOLOGIA

#### 2.1 Cultivo de linhagem de glioma

A linhagem de glioma C6 (rato) foi obtida da *American Type Culture Collection* (ATCC), cultivadas em meio DMEM suplementado com 10% de soro fetal bovino. Após atingir uma confluência de 90%, as células foram semeadas em placas de 96 poços em uma densidade de  $5 \times 10^3$  células por poço e mantidas sob condições padrão de cultivo celular (5% de CO<sub>2</sub>, 37°C).

#### 2.2 Citotoxicidade em linhagem de glioma exposta ao ácido gálico

As células foram tratadas com o ácido gálico por 24, 48 e 72 h, nas concentrações de 50, 100, 200, 300, 400 e 500 µM. Células mantidas em DMEM na ausência de tratamento foram utilizadas como controle. A viabilidade celular foi avaliada mediante ensaio de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)2,5-difenil brometo de

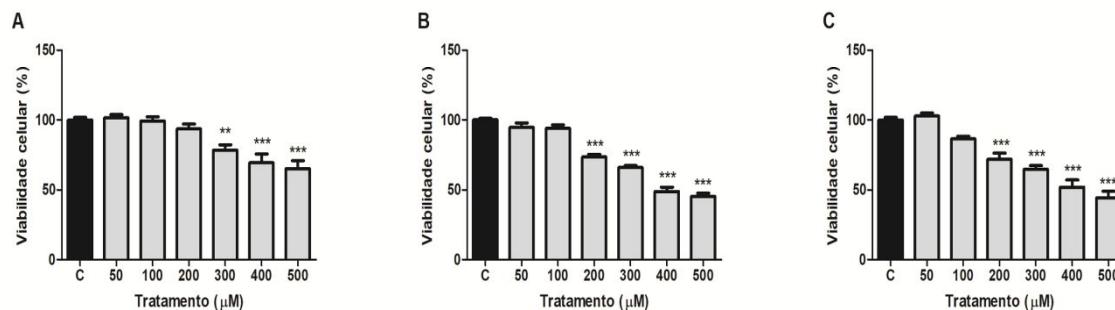
tetrazolina (MTT), o qual baseia-se na quantificação de células metabolicamente viáveis, conforme descrito por MOSMMAN (1983).

### 2.3 Análise estatística

Os dados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão e analisados por ANOVA de uma via seguido de post-hoc de Tukey. Os resultados foram considerados significativos quando  $P \leq 0,05$ .

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo, o ácido gálico exibiu efeitos citotóxicos de maneira tempo e concentração dependente sobre linhagem de glioma C6. Conforme evidenciado na Figura 1A, o ácido gálico reduziu a viabilidade celular nas concentrações de 300, 400 e 500  $\mu\text{M}$  respectivamente em 22%, 31% e 35% após 24 horas de tratamento. Além disso, o ácido gálico promoveu uma redução significativa da viabilidade celular, nas concentrações de 200, 300, 400 e 500  $\mu\text{M}$  respectivamente em 27%, 35%, 52% e 55% após 48 horas (Figura 1B) e em 28%, 36%, 49% e 56% após 72 horas de exposição (Figura 1C), comparado ao controle.



**Figura 1-** Avaliação da citotoxicidade do ácido gálico em cultura de células de glioma de rato (C6). As culturas foram tratadas com concentrações crescentes do composto (50 – 500  $\mu\text{M}$ ) por 24h (A), 48h (B) e 72h (C). Dados são expressos como média  $\pm$  erro padrão de pelo menos três experimentos independentes realizados em triplicata. Os resultados foram analisados por ANOVA de uma via seguido de post-hoc de Tukey. (\*\*, \*\*\*) Diferença significativa quando comparado ao controle ( $P \leq 0,01$  e  $P \leq 0,001$ , respectivamente).

Dados da literatura demonstraram que o ácido gálico apresenta citotoxicidade em linhagens celulares de adenocarcinoma cervical humano (linhagens HeLa e L132) (FIUZA et al., 2004), evidenciando a capacidade citotóxica deste composto frente a linhagens celulares tumorais.

## 4. CONCLUSÕES

Através do presente estudo, foi possível constatar uma atividade antiglioma do ácido gálico, dessa forma representando um interessante composto na terapêutica do glioma. No entanto, mais estudos são necessários para elucidar

seu mecanismo de ação e seus efeitos em células não tumorais do sistema nervoso central.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BUTOWSKI, N. A.; SNEED, Patricia K.; CHANG, Susan M. Diagnosis and treatment of recurrent high-grade astrocytoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 8, p. 1273-1280, 2006.

FIUZA, S.M. Phenolic acid derivatives with potential anticancer properties— a structure–activity relationship study. Part 1: Methyl, propyl and octyl esters of caffeic and gallic acids. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. 2004, 12, 3581–3589

HANIF, F., MUZAFFAR, K., PERVEEN, K., MALHI, S. M., & SIMJEE, S. U. (2017). Glioblastoma multiforme: A review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, 18(1), 3.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of immunological methods**, v. 65, n. 1-2, p. 55-63, 1983.

VAN MEIR, E. G. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 60, n. 3, p. 166-193, 2010.