

ESTUDO DO POTENCIAL QUIMIOTERÁPICO DE ORGANOCALCOGENIL-BENZOATOS EM GLIOMAS.

Elisa da Silva

Universidade Federal da Fronteira Sul
elisadasilva16@hotmail.com

Benhur de Godoi

Universidade Federal da Fronteira Sul
benhur.godoi@uffs.edu.br

Lauren Lúcia Zamin

Universidade Federal da Fronteira Sul
lauren.zamin@uffs.edu.br

Eixo Ciências Biológicas

Contextualização: O câncer, ou neoplasia maligna, é uma doença invasiva, principalmente quando não diagnosticado no primeiro estágio, e está entre as principais causas de morte no mundo. Entre as neoplasias do Sistema Nervoso Central (SNC), o mais comum e maligno de todos é o Glioblastoma Multiforme (GBM), um glioma de grau 4, apresentando uma alta taxa de morbimortalidade, com sobrevida média de apenas 12 a 15 meses após o diagnóstico, apesar do tratamento multimodal de ressecção cirúrgica, radioterapia e uso de quimioterápicos. A busca por novas substâncias que possam dar origem a medicamentos mais eficazes é constante, tanto na linha de derivados naturais, quanto na linha de substâncias obtidas por processos sintéticos. Dentre os compostos sintéticos, os ésteres derivados de benzoatos e organocalcogênios merecem destaque por suas propriedades farmacológicas e biológicas, e por sua extensa aplicabilidade na área industrial, estando presente na estrutura de variados medicamentos, para as mais diversas patologias. **Objetivos:** este trabalho tem como objetivo verificar o potencial quimioterápico de compostos organocalcogênil-benzoatos, obtidos por síntese orgânica, em linhagens de glioma, e investigar os mecanismos de morte celular. **Aporte teórico:** Os gliomas são os tumores primários mais comuns, representando cerca de 40% a 60% de todos os que atingem o SNC. São divididos em quatro grupos principais – grau I a grau IV – de acordo com características histopatológicas e alterações genéticas moleculares exclusivas. O GBM é o mais agressivo entre os gliomas, e o tumor cerebral primário mais comum em adultos, originando-se dos astrócitos, células gliais de suporte dentro do SNC, podendo ser dividido em primário e secundário. O primário compreende a maior parte dos casos de GBM em todo o mundo e confere o pior prognóstico, enquanto o secundário constitui apenas 5% dos casos conhecidos globalmente e costuma afetar pacientes mais jovens. As opções terapêuticas para casos de gliomas são bastante limitadas. Medicamentos administrados sistemicamente dificilmente atingem altas concentrações no SNC, e no local do tumor, devido a barreira hematoencefálica, além de ocasionar efeitos colaterais significativos. Muitas pesquisas continuam a buscar melhorias e alternativas para o tratamento de gliomas, sendo que substâncias com potencial farmacológico e quimioterápico são as mais visadas, a fim de

disponibilizar ativos que possam vir a serem utilizados como agentes antineoplásicos nos mais variados tipos de cancer, buscando-se, cada vez mais, o desenvolvimento de moléculas que possam ser direcionadas a determinado nicho biológico e farmacológico. Dentre as classes de compostos sintéticos, os ésteres são um dos que mais despertam interesse em várias áreas, devido sua vasta aplicabilidade industrial, incluindo na indústria farmacêutica, podendo ser encontrado na estrutura química de vários medicamentos. Dentre os derivados de ésteres, os organocalcogênios, que são substâncias que contêm átomos de selênio, enxofre ou telúrio em sua estrutura, juntamente com os benzoatos, merecem destaque, pois oferecem amplas possibilidades de tratamento com novas moléculas sintetizadas. **Metodologia:** Para a realização do experimento, foi utilizada a linhagem celular de glioma de rato C6. Estas linhagens são mantidas a 37°C/5% de CO₂ em atmosfera humidificada, em meio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado com 5% de Soro Fetal Bovino, NaHCO₃ 3,7 g/L, HEPES 2 g/L, Penicilina/Estreptomicina 1% e Anfotericina 0,1%. Os compostos, denominados A e B, organocalcogênio-benzoato testados, foram desenvolvidos e produzidos no laboratório de química orgânica da UFFS, através de reações de acoplamento catalisadas por CuI, entre benzoatos propargílicos e disselenetos de diorganoíla, sob condições de reação brandas (Gritzenco F., 2020). A linhagem C6 foi plaqueada em placas de 96 poços, na densidade de 5 mil células/poço e tratadas com este composto por 24, 48 e 72 horas, nas seguintes doses: 10 µg/mL, 50 µg/mL e 100 µg/mL. Como controle foi utilizado o tratamento apenas com DMSO (veículo) na concentração de 0,1%. Teste de Viabilidade Celular: A viabilidade celular foi medida através do ensaio de MTT. Após o tratamento, as células foram incubadas com MTT [3-(4,5-diamethyl 2-thiazolyl) 2,5 diphenyl-2H-tetrazolium (5 mg/mL em DMEM) por 4h em 37°C. A enzima desidrogenase das células metabolicamente ativas converte o substrato MTT em formazam, que produz um precipitado azul escuro. Após a remoção do meio, 100 µL de DMSO foram adicionados no poço para extrair a coloração das células. A densidade óptica desta solução foi lida em um leitor de placas nos comprimentos de onda de 570 nm. O teste foi realizado em triplicata nos dois casos. **Resultados:** Após os tratamentos realizados, observou-se uma redução na viabilidade celular nas células tratadas tanto com o composto A quanto com o composto B. Considerando o controle como 100% de viabilidade, as dosagens de 10, 50 e 100 µM reduziram a viabilidade celular, respectivamente, para: Composto A: 98, 91 e 91% para o tratamento de 24hs; 85,5, 93,3 e 78% para o tratamento de 48hs; e 97,7, 82,5 e 84,5% para 72hs de tratamento. Composto B: 65,4, 79,2 e 55,2% para o tratamento de 24hs; 70, 47,4 e 31,5% para 48hs; e 91,3, 57,88 e 19,7% para o tratamento de 72hs. Pode-se observar que o composto B apresentou maior efetividade em reduzir a viabilidade celular na linhagem C6 em relação ao composto A, sendo a dose de 100 µM no tempo de 72h a mais efetiva. Outros testes são necessários para melhor investigar o potencial quimioterápico destes compostos.

Palavras-chave: Glioblastoma. Citotoxicidade. Neoplasia.

Apoio Financeiro: Este trabalho contou com o apoio financeiro para compra de reagentes da UFFS, FAPERGS e PROAP-CAPES,

Referências

- BUSH, N.A.O.; CHANG, S.M.; BERGER, S.M. Current and future strategies for treatment of glioma. *Neurosurg Rev*, v. 40, p.1–14, 2017.
- DAVIS, M.E. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. v. 20, n. 5, 2016.
- KAUSHIK, C.P.; PAHWA, A.; KUMAR, D.; KUMAR, A.; SINGH, D.; KUMAR, K.; LUXMI, R. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of (1-(2-(Benzyloxy)-2-oxoethyl)-1H-

1,2,3-triazol-4-yl) methyl Benzoate Analogues. **Journal Heterocyclic Chemistry**, v. 55, p. 1720-1728, 2018.

ZAMIN, L.L.; et al. Resveratrol and quercetin cooperate to induce senescence-like growth arrest in C6 rat glioma cells. **Cancer Sci**, v. 100, p. 1655-1662. 2009.