



O POTENCIAL ANTIPROLIFERATIVO DE UM DERIVADO ORGANOMETÁLICO DO ÁCIDO VALPROICO EM LINHAGENS TUMORAIS UTERINAS

Aschley Meyer

Mestranda no Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) e bolsista do CNPq

Paula Barros Terraciano

Professora do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Markus Berger Oliveira

Professor do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Leonardo Barbosa Leiria

Professor do Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)
leonardo.leiria@uffs.edu.br

1. Introdução

O ácido valproico, comercializado também sob a forma de valproato de sódio, é amplamente utilizado no tratamento de doenças neurológicas, como epilepsia e transtorno bipolar, e demonstra ter um potencial antitumoral devido sua capacidade de inibir as histonas desacetilases (HDACs). Dentre esses tumores destacam-se tumores neurológicos, gástricos, mamas e útero. Porém, sua possibilidade de toxicidade sistêmica faz com que o uso seja limitado. Dessa forma, faz-se necessário o desenvolvimento de novos fármacos com o objetivo de reduzir os efeitos colaterais e potencializar sua ação de forma individual ou combinada com outras drogas antitumorais já utilizadas na prática clínica, como nos casos dos cânceres endometrial e cervical uterino, cujos tratamentos padrão-ouro são ressecção, radioterapia e quimioterapia. Moléculas derivadas de compostos originais partem do princípio econômico de agilidade e de eficácia no desenvolvimento de novos fármacos pela adição de radicais, metais e outras moléculas que possam auxiliar nesses processos, como é o caso da molécula do estudo Zn(Valp)²Phen. Assim sendo, o presente estudo tem como objetivo avaliar o potencial



citotóxico e antiproliferativo do derivado organometálico do ácido valproico, em linhagens de células tumorais uterinas (Ishikawa – câncer endometrial e HeLa – câncer cervical uterino) em comparação com células estromais endometriais (ESC).

2. Metodologia

Este estudo possui caráter experimental e intervencionista. A partir do cultivo celular das células primárias ESC e das linhagens Ishikawa e HeLa, foram realizados experimentos para avaliar a viabilidade celular com o ensaio do MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium brometo] e, também para avaliar a viabilidade reprodutiva das células com o ensaio de sobrevivência clonogênica.

3. Resultados e discussão

As células ESC foram expostas ao tratamento com o derivado nas concentrações de 1, 5, 10, 100 e 200 μM , enquanto que as linhagens Ishikawa e HeLa não apresentaram sensibilidade nestas mesmas concentrações e, por isso, foram expostas à 10, 100, 500, 800, 1000 e 1500 μM . O ensaio do MTT mostrou que as células ESC obtiveram sensibilidade na concentração de 1 μM e a partir de 10 μM , no período de 24 horas de exposição ao tratamento com a molécula do derivado (Gráfico 1).

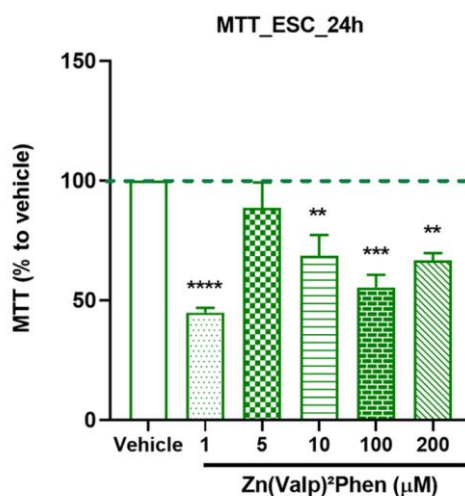


Gráfico 1: MTT células ESC em tratamento por 24 horas.

A linhagem HeLa, quando tratada com o Zn(Valp)²Phen por 72 horas, demonstrou citotoxicidade a partir da concentração de 500 μM (Gráfico 2).

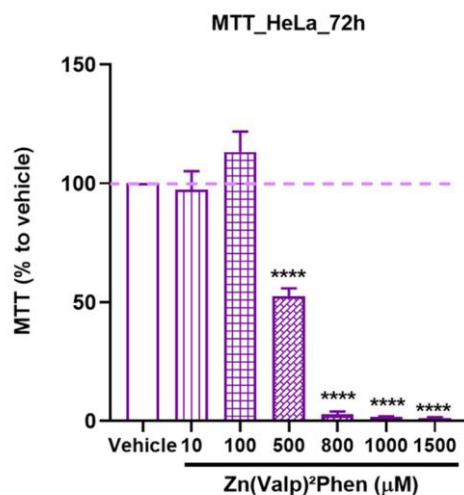


Gráfico 2: MTT linhagem HeLa em tratamento por 72 horas.

Já na linhagem Ishikawa, a citotoxicidade foi acentuada nas concentrações a partir de 100µM e 500µM nos períodos de tratamento de 24 e 72 horas, respectivamente (Gráficos 3 e 4). A partir do cálculo do IC50 obtido pelos resultados do ensaio MTT, o ensaio de sobrevivência clonogênica foi realizado com uma concentração abaixo (100µM) e uma acima (500µM) do valor estimado pelo índice.

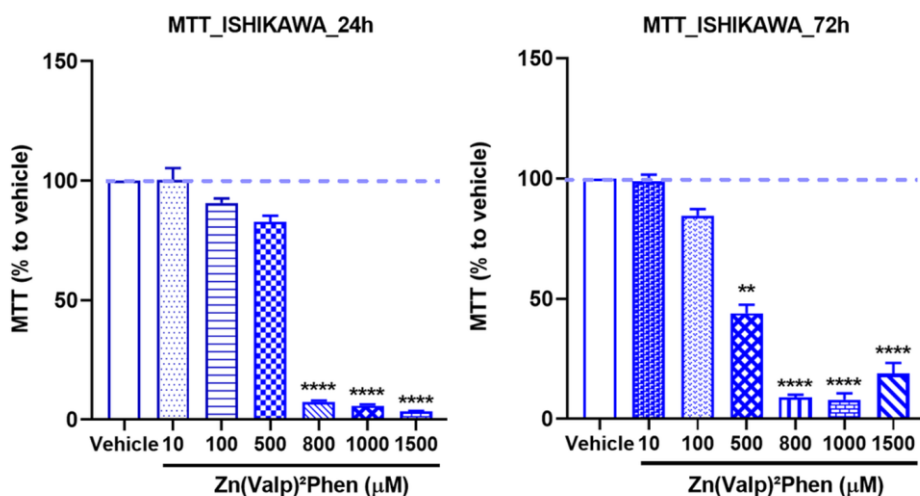


Gráfico 3 e 4: MTT linhagem Ishikawa em tratamento por 24 e 72 horas.

Após a exposição à molécula Zn(Valp)²Phen por um período de 72 horas, a linhagem Ishikawa diminuiu em 59,58% da sua capacidade de formação de colônias,



enquanto que a linhagem HeLa diminuiu 46,42%.

4. Considerações finais

O presente estudo apresenta dados pioneiros e relevantes que sugerem a potencial aplicação do derivado organometálico $\text{Zn(Valp)}_2\text{Phen}$ como agente citotóxico, antiproliferativo e antitumoral.

Referências

FERNÁNDEZ PREGO, Antía. **Síntesis de compuestos organometálicos con potencial actividad antitumoral**. 2019.

LUNA-PALENCIA, Gabriela Rebeca; FERNÁNDEZ-NAVARRETE, Estefanía; VÁSQUEZ-MOCTEZUMA, Ismael. **Las propiedades epigenéticas y anticáncer del ácido valproico**. Mexicana de Mastología, v. 10, n. 2, p. 54-62, 2020.

SINGH, Dharendra et al. **Hidden pharmacological activities of valproic acid: A new insight**. Biomed Pharmacother, v. 142, p. 11, 2021.

Agradecimentos

Agradecimento ao Grupo de Reprodução e Farmacologia Celular do Centro de Pesquisa Experimental do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que, selaram a parceria entre a Universidade Federal do Rio Grande do Sul e a Universidade Federal Fronteira Sul, cedendo o espaço do laboratório de cultivo celular para que a pesquisa pudesse ser realizada com êxito.