

## EFEITO ANTITUMORAL DE COMPOSTOS ORGANOCALCOGÊNIOS DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS CONTENDO TELÚRIO EM CELULAS MCF-7 DE CÂNCER DE MAMA

JOÃO C. RODRIGUES JR<sup>1,2</sup>; MARTHA RUIZ<sup>1,2</sup>; VICTORIA BORBA<sup>1,2</sup>; IZADORA  
FURTADO<sup>1,2</sup>; OSCAR E. D. RODRIGUES<sup>3</sup>; FABIANA K. SEIXAS<sup>1,2</sup>

<sup>1,2</sup>Universidade Federal de Pelotas – Grupo de Pesquisa em Oncologia Celular e Molecular -  
Laboratório de Biotecnologia do Câncer

*jcrodriguesjr@hotmail.com; seixas.fk@gmail.com;*

<sup>3</sup>Universidade Federal de Santa Maria – LabSelen-NanoBio – Departamento de Química

### 1. INTRODUÇÃO

Atualmente o câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo, em 2018 ocorreu aproximadamente 18 milhões de casos (IARC,2019) onde esse número deve aumentar significativamente, devido ao envelhecimento da população (VISVADER, 2011). Assim câncer é considerado uma doença genética, embora fatores ambientais e outros fatores não genéticos também estejam relacionados nos estágios da tumorigênese (MICHOR et al.,2004). Esta doença se desenvolve em função de mutações genéticas envolvidas no controle da proliferação e apoptose celular, permitindo que as células obtenham a habilidade de invadir tecidos promovendo a formação de metástases (AYLLON BARBELLIDO et al., 2008).

Neste sentido, vale destacar o câncer de mama que é o tipo mais comum entre as mulheres no mundo. No Brasil é o mais comum depois do câncer de pele não melanoma, correspondendo a cerca de 25% dos casos novos a cada ano. Para o biênio 2018-2019, são esperados 59.700 casos novos de câncer de mama no Brasil (INCA, 2019).

Tendo em vista o não sucesso das terapias convencionais em alguns casos isolados de câncer de mama se é necessário adquirir novos métodos de tratamentos e procura de novos compostos. Vale ressaltar que os compostos organocalcogênicos tem despertado o interesse da comunidade científica por obterem propriedades antioxidantes e antitumorais em testes *in vitro* (VIEIRA, 2015; ALCOLEA, 2016; SOUZA, 2015).

Assim sendo, o objetivo deste estudo é testar a eficácia de compostos organocalcogênicos derivados de fenilalanina com telúrio em células de câncer de mama MCF-7, estas que foram escolhidas por serem parecidas com o tipo mais comum de câncer de mama.

### 2. METODOLOGIA

#### 2.1. Compostos

Os compostos testados foram sintetizados pelo laboratório LabSelen-NanoBio da Universidade Federal Santa Maria e o processo de síntese foi realizado de seguindo a metodologia reportada por TABARELLI et al.,2017. Os compostos foram diluídos em dimetilsulfóxido (DMSO) nas concentrações de 0.1 µM, 1 µM, 2.5 µM, 6.25 µM, 12.5 µM, 25 µM, 50 µM e 100 µM. Todos os ensaios foram realizados durante 48 horas em triplicata.

Os compostos (S)-(2-azido-1-phenyl-3-telurophenyl)-propane (5c) e (S)-(2-azido-1-phenyl-3-teluro-p-methoxy-phenyl)-propane (5j) apresentam derivados do aminoácido fenilalanina, e átomos de telúrio em sua estrutura, o composto 5j possui a adesão de um átomo de oxigênio (O). A nomenclatura usada foi: compostos 5c e 5j.

## 2.2. Linhagem Celular

A linhagem celular de câncer de mama humano MCF-7 foi obtida do banco de células do Rio de Janeiro (PABCAM, Universidade Federal do Rio de Janeiro) e mantida no meio de cultura Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) suplementado com soro fetal bovino (SFB 10%), 1% de L-glutamina e 1% de penicilina/estreptomicina. As células foram mantidas em atmosfera controlada, à 37°C, 95% de umidade e 5% de CO<sub>2</sub>.

## 2.3. Avaliação da atividade antitumoral

Para a análise da atividade antitumoral da linhagem MCF-7 foi realizado o teste colorimétrico de MTT (brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio). Nesse ensaio, o MTT de coloração amarela, é reduzido a cristais de formazan de cor púrpura pelas células viáveis. As células da linhagem MCF-7 de câncer de mama em fase logarítmica de crescimento foram semeadas a uma densidade de  $2 \times 10^4$  células por cavidade em um volume de 100 µL em placas de 96 cavidades por 24 horas. Após este período, as células foram incubadas com os compostos 5c e 5j nas concentrações 0.1 µM, 1 µM, 2.5 µM, 6.25 µM, 12.5 µM, 25 µM, 50 µM e 100 µM em triplicatas por 48 horas. Em seguida, o meio com os tratamentos foi retirado e as placas foram tratadas com 90 µL de meio + 10 µL de MTT (5 mg de MTT/mL solução), adicionada a cada cavidade, e as células foram incubadas durante um período de 3 horas a 37°C. Posteriormente o meio com MTT foi retirado das cavidades e acrescentado nas células 100 µL de DMSO em cada cavidade foi agitado por 15 minutos a 150 rpm. As absorbâncias foram lidas em um leitor de microplacas com um comprimento de onda de 492 nm e a inibição (%) da proliferação de células foi determinada.

## 2.4 Análise estatística

O IC<sub>50</sub> (concentração µg/mL, que inibe 50% do crescimento celular) foi calculado utilizando o programa GraphPad Prism 7.0. As análises estatísticas foram realizadas por ANOVA de uma via seguido pelo pós-teste de Tukey para comparações múltiplas. O  $P < 0,05$  foi considerado significativo.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 1 representa os dados de inibição celular na linhagem MCF-7 de câncer de mama, obtendo os correspondentes valores de IC<sub>50</sub>.

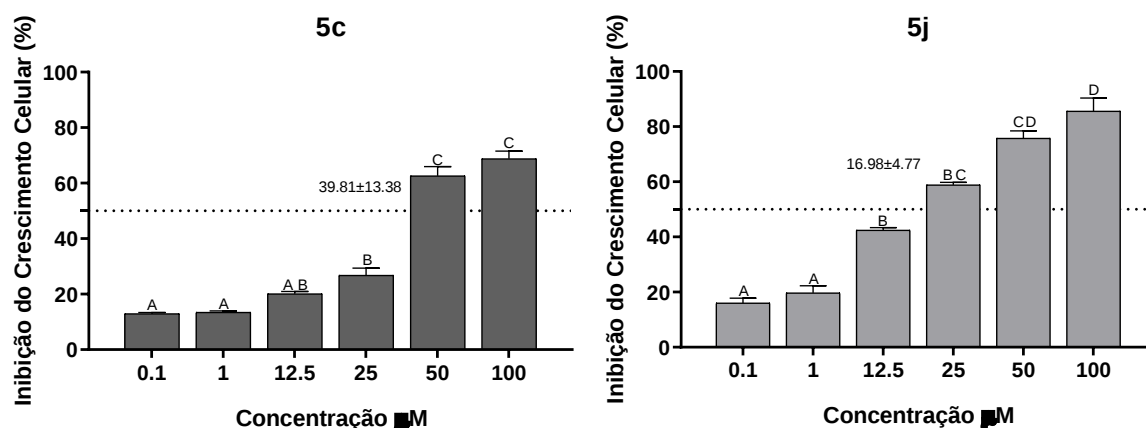


Figura 1. Análise de inibição da linhagem MCF-7 de carcinoma de mama, após 48 h de tratamento com os compostos organocalcogênicos 5c e 5j. As análises foram realizadas por ANOVA de uma via seguido pelo teste de Tukey. As letras indicam diferenças significativas entre as concentrações do tratamento.  $P < 0,05$  foram considerados significativos.

| Composto | MCF-7       |
|----------|-------------|
| 5c       | 39.81±13.38 |
| 5j       | 16.98±4.77  |

Tabela 1. Valores  $IC_{50}$  (µM) dos compostos organocalcogênicos em linhagem tumoral MCF-7.

Os resultados mostram que na linhagem MCF-7 o composto 5j apresentou uma maior atividade antiproliferativa pelos valores baixos de  $IC_{50}$  atingidos na inibição celular em comparação com o composto 5c. Isto pode ser porque o composto organocalcogênio 5j além de ter o átomo de telúrio na sua estrutura, também possui um átomo de oxigênio, este que por ser um elemento eletronegativo pode ter uma melhor interação com moléculas-alvo que possam desencadear uma atividade biológica, como neste caso a morte celular.

Estudos mostram que a eletronegatividade de certos elementos como o oxigênio e a família dos halogênios como o cloreto, bromo, fluoreto que formam parte da síntese dos compostos, têm a capacidade de formar ligações químicas ao atrair um elétron mediante as forças de Van der Waals, aumentando assim a natureza lipofílica da molécula, assim melhorando a penetração da membrana lipídica e sendo eficaz para diversos tratamentos (ZHONG et al., 2012; PRABHAKARA et al., 2016). Neste sentido, SILBERMAN et al., 2016 indicou que as integrinas são moléculas-alvo dos organoteluratos já que estes compostos conseguiram inibir as funções da integrinas, interferindo na sua adesão, migração e mediação da secreção de metaloproteinases em células de melanoma murino B16F10. Entretanto, as integrinas que estão envolvidas na sinalização celular podem atuar em conjunto com os receptores TGF- $\beta$  (fator de transformação do crescimento beta), VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) e o receptor de EGF (fator de crescimento epidérmico) envolvidos na agressividade do câncer de mama (FERRAZ; FERNANDEZ, 2014).

Outros estudos indicam que embora o átomo telúrio seja geralmente considerado um metalóide tóxico, a sua toxicidade depende da forma química em que ele esteja e da quantidade de elemento consumido. Porém, compostos de

telúrio podem chegar a apresentar atividades biológicas, podendo atuar como imunomoduladores tanto *in vitro* como *in vivo* (SREDNI, 2012).

#### 4. CONCLUSÃO

Assim sendo, após os resultados apresentados acima concluímos que o composto organocalcogênio 5j apresentou uma melhor atividade antiproliferativa na linhagem de câncer de mama MCF-7. Acreditamos que esta atividade está interligada com a presença da combinação dos átomos de telúrio e de oxigênio em sua estrutura química.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABONDANZA, T. S. et al. Bcl-2 expression and apoptosis induction in human HL60 leukaemic cells treated with a novel organotellurium (IV) compound RT-04. Food and Chemical Toxicology, v. 46, n. 7, p. 2540–2545, 2008.

AYLLÓN BARBELLIDO S, CAMPO TRAPERO J, CANO SÁNCHEZ J, PEREA GARCÍA MA, ESCUDERO CASTAÑO N, BASCONES MARTÍNEZ A. Gene therapy in the management of oral cancer: review of the literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 Jan 1;13(1):E15-21.

FERRAZ, F. B.; FERNANDEZ, J. H. Integrinas na adesão, migração e sinalização celular: associação com patologias e estudos clínicos. Revista Científica da FMC, v. 9, n. 2, p. 25–34, 2014.

FERREIRA, S. B. Importância e métodos de preparação de substâncias contendo o grupo difluorometileno. Revista Virtual de Química, v. 1, n.2, p. 160-169, Abr, 2009.

INCA, Instituto Nacional do Câncer 2019. Acessado em 21/08/2019. Online. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/>

MECKLENBURG, S. Exploring synthetic avenues for the effective synthesis of selenium- and tellurium-containing multifunctional redox agents. Organic & Biomolecular Chemistry, v. 7, n.22, p. 4753-4762, Nov, 2009.

MICHOR F, IWASA Y, NOWAK MA. Dynamics of cancer progression. Nat Rev Cancer. 2004 Mar;4(3):197-205.

SILBERMAN, A. et al. The Anticancer Activity of Organotelluranes: Potential Role in Integrin Inactivation. ChemBioChem, v. 17, n. 10, p. 918–927, 2016.

SREDNI B. Immunomodulating tellurium compounds as anti-cancer agents. Seminars in Cancer Biology, v, 22, n. 1, Feb, 2012.

TABARELLI, G. et al. Synthesis and Antitumoral Lung Carcinoma A549 and Antioxidant Activity Assays Of New Chiral  $\beta$ -Aryl-Chalcogenium Azide Compounds. ChemistrySelect, v. 2, n. 27, p. 8423–8430, 2017.

VIJ, P., HARDEJ, D., 2012. Evaluation of tellurium toxicity in transformed and nontransformed human colon cells. Environmental Toxicology and Pharmacology, v.34, n.3, p. 768-782, Nov, 2012.

VISVADER JE. Cells of origin in cancer. Nature. 2011 Jan 20;469(7330):314-22.

ZHONG, B. et al. From COX-2 inhibitor nimesulide to potent anti-cancer agent: synthesis, in vitro, in vivo and pharmacokinetic evaluation. European Journal of Medicinal Chemistry, v. 47, n.1, p.432–444, 2012.