

POSSÍVEL EFEITO ANTITUMORAL IN VITRO DE NOVAS 1,4-DIIDROPIRIDINAS (DHPs) DERIVADAS DE ÁCIDOS GRAXOS

MARINHO, Marcelo Augusto Germani; DE OLIVEIRA, Franciele Pereira Saes;
CABRERA, Diego; MONTES D'OCA, Marcelo Gonçalves
HORN, Ana Paula
marceloaugustomarinho@gmail.com

Evento: 14º Mostra da Produção Universitária
Área do conhecimento: Morfologia – Citologia e Biologia Celular

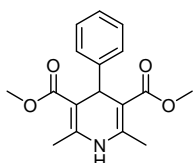
Palavras-chave: Barreira hematoencefálica, Diidropiridina, Glioblastoma.

1 INTRODUÇÃO e REFERENCIAL TEÓRICO

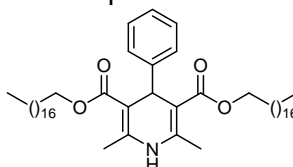
Os tumores cerebrais malignos são considerados os mais agressivos tipos de câncer e acometem aproximadamente 7 em cada 100.000 indivíduos na população mundial (XIE et al. 2014). Dentre eles, o glioblastoma é o mais comum e que apresenta o maior grau de malignidade, representando cerca de 82% dos tumores malignos desenvolvidos no sistema nervoso central (SNC) (OMURO & DeANGELIS 2013). Os tratamentos para os tumores cerebrais tornam-se difíceis, pois a entrega de fármacos ao SNC é dificultada em razão da presença da barreira hematoencefálica (BHE), uma monocamada de células endoteliais associadas aos astrócitos e pericitos, que impede a entrada de drogas no parênquima cerebral (SMIRNOVA et al. 2014). Com isso, apenas moléculas lipofílicas, eletricamente neutras e com um tamanho entre 400-600 Da conseguem difundir passivamente através da BHE e atingir o parênquima cerebral (CHENG et al. 2014). As diidropiridinas (DHP) podem ser uma boa alternativa para a síntese de novos fármacos, pois apresentam uma série de ações farmacológicas previamente descritas, como vasodilatação, broncodilatação, neuroproteção, efeito antitumoral e antioxidante (EDRAKI et al. 2009). Sendo assim, a modificação estrutural dessas moléculas, com a adição de cadeias graxas, aumentando sua lipofilicidade e, conseqüentemente, a permeabilidade à BHE, possa ser uma alternativa eficaz para o tratamento da doença. Portanto, o objetivo do presente estudo foi investigar os possíveis efeitos antitumorais *in vitro* das novas 1,4-DHPs derivadas de ácidos graxos em linhagem de glioblastoma de rato.

2 MATERIAIS E MÉTODOS (ou PROCEDIMENTO METODOLÓGICO)

Para a realização dos experimentos *in vitro* foi utilizada uma linhagem de glioblastoma derivada de rato (C6), a qual foi cultivada em meio DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium), suplementado com 10% de soro fetal bovino, mantida em incubadora com 5% de CO₂ e com temperatura de 37°C. Foi realizada uma curva dose-resposta com as concentrações de 5, 10, 25 e 50 µM da DHP não graxa e sua respectiva molécula graxa. Foram utilizados três grupos experimentais: 1) Controle + DMSO 2) DHP Graxa e 3) DHP não graxa. O ensaio de MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio bromídeo) foi realizado com o objetivo de avaliar a ação citotóxica das novas 1,4-DHPs na linhagem de glioblastoma, onde a viabilidade celular é estimada através do seu metabolismo, particularmente o mitocondrial. A contagem de células em câmara de Neubauer possibilitou estimar o número de células viáveis que restaram após 72h do tratamento com as novas 1,4-DHPs, avaliando-se assim, o efeito antiproliferativo/citotóxico dessas moléculas.



Molécula não-graxa



Molécula graxa

3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

Após 72h de tratamento com as novas 1,4-DHPs, foi determinada a atividade citotóxica dessas moléculas sobre a linhagem C6. Os resultados do ensaio de MTT mostram uma queda na viabilidade estatisticamente significativa no grupo tratado com a máxima concentração utilizada (50 μ M). A contagem de células, como mostra a figura 2, apresentou resultados significativos em relação à ação dessas moléculas, quando comparadas com o grupo controle, onde o aumento da concentração foi inversamente quantidade de células, ou seja, quanto maior a concentração das novas 1,4-DHPs, menor o número de células viáveis. Não foi observada diferença significativa quando a molécula graxa e não-graxa foram comparadas.

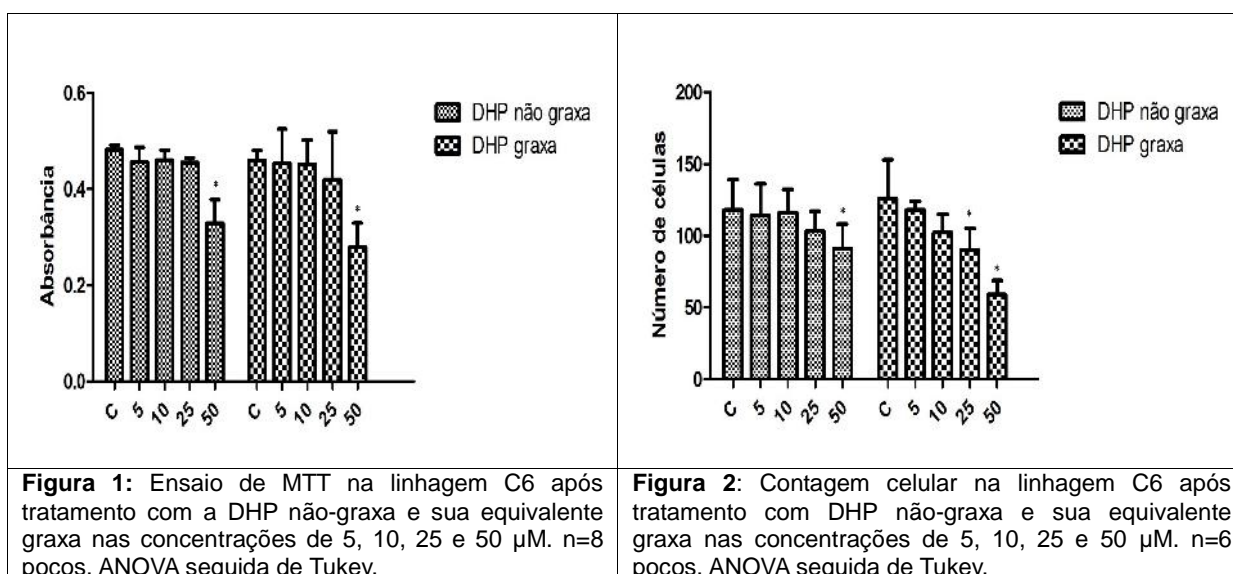


Figura 1: Ensaio de MTT na linhagem C6 após tratamento com a DHP não-graxa e sua equivalente graxa nas concentrações de 5, 10, 25 e 50 μ M. n=8 poços, ANOVA seguida de Tukey.

Figura 2: Contagem celular na linhagem C6 após tratamento com DHP não-graxa e sua equivalente graxa nas concentrações de 5, 10, 25 e 50 μ M. n=6 poços, ANOVA seguida de Tukey.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esses resultados sugerem que a 1,4-DHP derivada de ácidos graxos utilizada nesse trabalho mostrou atividade antitumoral *in vitro* em uma linhagem de glioblastoma, sendo promissora para futuros estudos *in vivo*.

REFERÊNCIAS

- CHENG, Y, RA MORSHED, B AUFFINGER, AL TOBIAS & MS LESNIAK. 2014. Multifunctional nanoparticles for brain tumor imaging and therapy, *Advanced DrugDeliveryReviews*, 66:42-57.
- EDRAKI, N, AR MEHDIPOUR, M KHOSHNEVISZADEH & R MIRI. 2009. Dihydropyridines: evaluation of their current and future pharmacological applications. *Drug Discovery Today*, 14: 1058-1066.
- OMURO, A & LM DEANGELIS. 2013. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*, 310:1842–1850.
- SMIRNOVA, ZS, KV ERMAKOVA IY KUBASOVA, LM BORISOVA, MP KISELYOVA, NA OBOROTOVA, GA MEEROVICH & EA LUK'YANETS. 2014. Experimental Study of Combined Therapy for Malignant Glioma. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 156(4).
- XIE, Q, S MITTAL & ME BERENS. 2014. Targeting adaptive glioblastoma: an overview of proliferation and invasion. *Neuro-Oncology*, 0: 1–10.