

**CORRELAÇÃO ENTRE A ATIVIDADE ANTITUMORAL DA GENISTEÍNA E SUAS
INTERAÇÕES MOLECULARES COM LIPOSSOMOS DE FOSFATIDILCOLINA DE
SOJA**

LOPES DE AZAMBUJA, Carla Roberta (PG), PARIZE, Alexandre Luís (PQ), da SILVEIRA, Elita Ferreira (PG), HORN, Ana Paula (PQ), FLORES, Alex, F.C.(PQ), RODRIGUES DE LIMA, Vânia (PQ)

titakimica@gmail.com

Evento: Encontro de Pós- Graduação

Área do conhecimento: Orgânica Tecnológica

Palavras-chave: genisteína, lipossomos, câncer

1 INTRODUÇÃO

A genisteína (Gn) é uma isoflavona da soja que apresenta importantes propriedades antitumorais, porém sua administração oral é dificultada, devido a sua hidrofobicidade. Uma forma de viabilizar seu uso é a incorporação da mesma em agentes carreadores como os lipossomos, desenvolvendo assim sistemas farmacológicos mais eficientes. Para isto, é necessário caracterizar as interações Gn-lipossomo a fim de conhecer a influência desta substância ativa na dinâmica molecular do lipossomo, no que diz respeito aos parâmetros de ordem, mobilidade e fluidez dos seus componentes^{1,2}. Neste contexto, neste estudo foram realizados testes de viabilidade celular em linhagens celulares de glioma de rato (C6) e adenocarcinoma da mama humano (MCF-7), através do ensaio MTT e os resultados foram correlacionados com experimentos de caracterização dos efeitos da Gn em lipossomos de fosfatidilcolina de soja (ASO), através das técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ¹H e RMN ³¹P) e Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o câncer é uma das maiores causas de morte no mundo, e no Brasil a segunda região de maior incidência é a região sul.³ Vários estudos apontam a eficácia da Gn, como inibidora de diferentes células tumorais. Entretanto, a Gn apresenta baixa solubilidade em água, o que dificulta sua administração oral. A liberação controlada de moléculas com pouca hidrossolubilidade tais como a Gn, pode ser obtida por meio de seu transporte em lipossomos^{4,5}. Estes sistemas possuem a capacidade de carrear compostos ativos, protegendo-os da degradação após administração, e permitindo que maiores concentrações da substância ativa alcancem o sítio de ação. As membranas lipossomais podem favorecer a eficiência de fármacos anticancerígenos, aumentando a concentração de fármaco nas células tumorais ou reduzindo a sua exposição em tecidos saudáveis⁶.

3 PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

Para o teste de MTT, as linhagens (C6) e (MCF-7) foram expostas ao tratamento com Gn livre, ou incorporada em ASO em diferentes concentrações (10 20 ou 30 µM) durante 48h. Os experimentos de caracterização foram realizados com lipossomos de ASO puros e contendo uma concentração máxima de Gn incorporada (484µM). As medidas de tempo de relaxação longitudinal (T₁) de ¹H foram obtidas a 60 MHz, com sequência de pulsos de recuperação de inversão a 21 °C utilizando

13ª Mostra da Produção Universitária

Rio Grande/RS, Brasil, 14 a 17 de outubro de 2014.

H₂O:D₂O (80:20, v/v) como solvente, TSP como referência externa e uma faixa τ de 0,4 a 12,8 s⁷. As medidas de ³¹P-RMN foram registradas a 162 MHz, utilizando D₂O como referência externa. Os experimentos de DSC foram realizados numa faixa de temperatura de -75°C a -5°C com fluxo de nitrogênio de 50/50 mL/min. A referência para a análise foi uma célula de alumínio vazia⁷.

4 RESULTADOS e DISCUSSÃO

Com o ensaio MTT, observou-se que a Gn incorporada em ASO (20 e 30 μ M), reduziu a viabilidade celular da linhagem C6 em 25% e 34% respectivamente. Para a linhagem MCF-7, a Gn incorporada em ASO (10, 20 e 30 μ M), reduziu a viabilidade celular em 25%. Para as duas linhagens, a viabilidade celular não foi significativamente alterada, quando tratada com as mesmas concentrações de Gn na forma livre. Estes resultados sugerem que os lipossomos de ASO contendo Gn favorecem o efeito antitumoral da isoflavona contra duas linhagens de células cancerosas. Através dos estudos de RMN de ³¹P, detectou-se que a incorporação de Gn aumentou a largura do pico do núcleo de fósforo de 16,9 ppm (ASO puro) para 20,8 ppm, indicando uma restrição no movimento do núcleo. No que diz respeito à região apolar, as análises de T₁ de ¹H RMN indicam que a presença de Gn parece aumentar o T₁ da região acil de 0,018s (ASO puro) para 0,5s (ASO com Gn). As análises de ¹H RMN demonstraram que a Gn provocou uma diminuição da mobilidade na região acil lipídica. Os resultados obtidos por DSC demonstraram que a Gn aumenta o valor de ΔH em ASO em 0,09 (J/g), o que indica que a Gn promove um rearranjo molecular na fosfatidilcolina para um estado mais ordenado, o que foi sustentado pelas análises de ¹H RMN. Através deste estudo, sugere-se que alterações na ordem de membrana podem influenciar na atividade antitumoral da Gn, visto que as membranas de células tumorais são mais desorganizadas e fluidas do que as normais⁸. Sendo assim é possível que a incorporação de Gn em ASO facilite a interação entre a Gn e a membrana das células tumorais.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Lipossomos de ASO carregados com Gn reduziram a viabilidade celular das linhagens tumorais C6 e MCF-7. Os estudos de caracterização mostraram que a Gn causa aumento na ordem do sistema lipossomal de ASO tanto na região polar, quanto na região apolar. A diminuição na fluidez da membrana, provocada pela Gn, pode estar associada ao caráter antitumoral da isoflavona. Estes resultados podem contribuir com o desenvolvimento de sistemas farmacológicos mais eficientes na terapia antitumoral.

REFERÊNCIAS

- ¹Jingling, T. *et al. Int. J. Nanomedicine*. **2011**, 6, 2429–2435.
- ²Gursoy, A.; Kut, E.; Özkirimli, S. *Int. J. Pharm.* **2004**, 271, 115-123
- ³Inca, 2011. Ministério da Saúde. Estimativa: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: **2011**.
- ⁴Esteves, E.A.; Monteiro, J.B.R. *Rev. Nutr. Campinas*, **2001**, 14(1) 43-52,.
- ⁵Trotta, M, *et al. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **2001**, 53, 203-208.
- ⁶Frezard, F., *et al. Quím. Nova*, **2005**, 28.
- ⁷de Lima *et al.*, *J. Pineal Res.*, **2010** .49,169–175.
- ⁸Yu *et al.*, *Nutr. Cancer*, **1999**, 33, 100-104.