

INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DE TIAZOLIDINONAS EM LINHAGEM DE CARCINOMA DE MAMA MCF-7

TAÍSE ROSA DE CARVALHO¹; JULIANA HOFSTATTER AZAMBUJA²; ELITA FERREIRA DA SILVEIRA²; WILSON CUNICO²; ELIZANDRA BRAGANHOL³

¹Universidade Federal de Pelotas – taisecarvalho_@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – julianahazambuja@hotmail.com

²Universidade Federal de Rio Grande – elitafs24@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas - wjcunico@yahoo.com.br

³Universidade Federal de Pelotas – elizbraganhol@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma das neoplasias mais incidentes e prevalentes no mundo. Mesmo já havendo métodos estabelecidos de tratamento, ele continua sendo a maior causa de morte por câncer em mulheres (INCA, 2014). O tratamento atual do câncer de mama pode envolver a combinação de cirurgia, radioterapia, terapia hormonal e quimioterapia (GUIMARÃES, 2008). As opções de tratamento vigentes podem causar danos hematológicos, toxicidade cardíaca, náuseas, vômitos, diarreia, estomatite, neuropatia e disfunções renais e hepáticas (REINISCH et al., 2013). Considerando a complexidade e os efeitos indesejáveis acarretados pelas terapias atuais, novas terapias devem ser pesquisadas para oferecer alternativas com melhor custo benefício e que tragam menos efeitos colaterais para as pacientes.

Um microambiente pró-inflamatório pode favorecer a progressão tumoral (LEIBOVICH-RIVKIN et al., 2014). Diferentes estudos também já provaram a eficácia do uso de alguns anti-inflamatórios na redução e prevenção de metástases (FRASER et al., 2014).

A classe das tiazolidinonas é composta por moléculas que possuem tanto atividade anti-inflamatória (JAIN et al., 2012) como antitumoral (WANG et al., 2011) e assim surgem como uma alternativa promissora de tratamento do câncer. O objetivo do presente estudo foi investigar a atividade antitumoral de uma série de tiazolidinonas em relação a linhagem celular de carcinoma de mama MCF-7 e ainda sua atividade citotóxica em linhagem de fibroblasto NHI-3T3.

2. METODOLOGIA

As tiazolidinonas foram sintetizadas a partir de reações multicomponentes entre benzaldeídos substituídos, 2-aminoetilpiperidina e ácido mercaptoacético sob refluxo de tolueno. A linhagem de câncer de mama humano (MCF-7) e a de fibroblasto de camundongo (NHI-3T3) obtidas da American Type Culture (ATCC), foram cultivadas em RPMI suplementado com 20% de soro fetal bovino (SFB) ou DMEM 10% SFB, respectivamente, e mantidas em estufa a 37°C em atmosfera umidificada com 5% de CO₂. Após as células atingirem 90% de confluência, as

células foram tripsinizadas e contadas em câmara de Newbauer. Após esse processo, houve a semeadura de 5×10^3 células por poço em placa de 96 poços. As placas foram mantidas em estufa, em condições iguais as anteriores por 24 h e após foram tratadas com as tiazolidinonas em concentração de 100 μM e foram utilizados DMSO (solvente das moléculas) ou RPMI 20% SFB como controles. Após 48 ou 72 h de tratamento, a viabilidade celular foi determinada pelo método do MTT, o qual avalia funcionalidade mitocondrial. Foram realizados 3 experimentos independentes e para a análise estatística foi utilizado o teste ANOVA seguido do post-hoc de Tukey. Os dados foram considerados significativamente diferentes do controle para um $P \leq 0,05$.

Para o experimento, foram testadas as seguintes tiazolidinonas : AK2, AK11-18, AK20-26.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre as moléculas testadas, a AK2, AK25 e a AK26 reduziram em aproximadamente 25% a viabilidade celular de MFC-7 (Fig. 1A). As AK25 e AK26 quando testadas frente à linhagem de fibroblasto, não reduziram a viabilidade celular mostrando uma atividade seletiva para células tumorais testadas (Fig. 1B). A AK2 não foi testada em linhagem de fibroblasto.

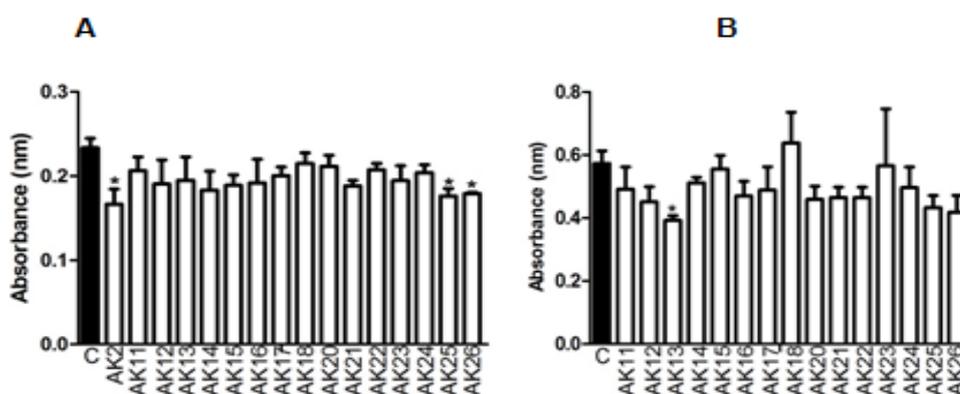


Figura 1: Atividade antitumoral de tiazolidinonas em MCF-7 (A) e em NHI-3T3 (B). Dados expressos como média \pm DP e por ANOVA seguido de Tukey. *diferença significativa quando comparado ao controle para um $P \leq 0,01$.

4. CONCLUSÕES

Considerando que o câncer de mama ainda não apresenta um tratamento totalmente efetivo, o efeito antitumoral apresentado por essa classe de moléculas pode representar uma nova alternativa terapêutica para os pacientes, podendo ser utilizada em combinação com a quimioterapia padrão. Mais estudos *in vitro* e *in vivo*

se mostram necessários a fim de validar a efetividade das tiazolidinonas como opção de tratamento.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2014 : incidência de câncer no Brasil**. Acessado em 20 jul. 2014. Online. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>

GUIMARÃES, J.L.M. **Rotinas em Oncologia**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2008.

REINISCH, M; *et al.* Side effects of standar adjuvante and neoadjuvant chemootherapy regimens according to age groups in primary breast cancer. **Breast Care**. Basel, v.8, n.1, p. 60-66 2013

LEIBOVICH-RIVKIN, T; *et al.* The inflammatory cytokine TNF α cooperates with Ras in elevatin metastasis and turns WT-Ras to a tumor promoting entity in MCF-7 cells. **BMC Cancer**. London, v. 14, n.1, 2014

FRASER, D.M, *et al.* Aspirin use and survival after the diagnosis of breast cancer: a population-bases cohort study. **British Journal of Cancer**. V. 110, n.11, 2014

JAIN, A.K.; *et al.* Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. La Jolla, v. 20, n.11, p.3378–3395, 2012.