



Avaliação do envolvimento de ROS no mecanismo de morte celular induzido por um composto de cobre.

Lucas Elohim Cardoso Viana Baptista, Lais Nogueira Machado, Marina Barreto Silva, Paula Ribeiro Siqueira, Milton Masahiko Kanashiro

Câncer é uma doença altamente heterogênea, tanto no tempo de desenvolvimento, como nas propriedades biológicas de cada tumor. De maneira geral, pode ser descrita como crescimento anormal e descontrolado de um tecido, e ocorre devido ao acúmulo de mutações no DNA celular. Dentre os tratamentos atuais contra o câncer, a quimioterapia é um dos mais empregados, entretanto, apresenta sérios efeitos colaterais. Nessa perspectiva, é importante as pesquisas de novos compostos que sejam eficazes contra células neoplásicas e que causem o mínimo de dano as células saudáveis. O objetivo deste trabalho é avaliar a citotoxicidade dos compostos H34 (Ligante), H30 (Cobre) e H37 (Platina) em linhagens celulares de origem neoplásica e os mecanismos de morte celular envolvidos. A avaliação da atividade citotóxica dos compostos foi realizada através do ensaio metabólico colorimétrico MTT ([3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil brometo de tetrazólio] demonstrando que as linhagens leucêmicas são mais sensíveis ao H30. A linhagem THP-1 (Leucemia monocítica aguda) apresentou IC_{50} de $0,025 \pm 0,004 \mu M$. O ensaio de Sub-G1 por citometria de fluxo determinou a alteração do ciclo celular, onde 60,13% das células estavam em apoptose na concentração de $0,1 \mu M$. Nas linhagens tumorais, a maioria mostrou ser mais sensível ao H30 em relação ao H34. A linhagem mais sensível foi a PC-3 (Adenocarcinoma de próstata), inclusive para o H37. As IC_{50} de H34, H30 e H37 foram $9,0 \pm 0,1$; $0,15 \pm 0,03$ e $4,5 \pm 0,5 \mu M$, respectivamente. A avaliação do ciclo celular apresentou 27,8% das células em apoptose na concentração de $0,6 \mu M$. O ensaio para avaliação da perda do potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi$) JC-1 (5,5', 6,6'-tetracloro-1,1', 3,3' tetraetilbenzimidazolilcarbocianina iodeto) foi realizado por citometria de fluxo e mostrou que nas concentrações de 0,3 e $0,6 \mu M$, respectivamente, 44,30% e 89,05% das células estavam com a membrana mitocondrial despolarizada. O ensaio de MTT utilizando o antioxidante N-Acetil-L-Cisteína (NAC) mostrou que a ação do composto H30 diminuiu quando as células foram tratadas com NAC a 5mM. A IC_{50} passou de $0,15 \pm 0,03$ para $0,9 \pm 0,01 \mu M$, sugerindo que o composto induz morte celular induzindo a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Novos estudos para avaliar o envolvimento de ROS no mecanismo de morte celular induzido pelo composto H30 estão em andamento. Ensaios *in vivo* com camundongos BALB/c *nude* demonstraram que a DL_{50} do composto H34 foi de 100,0 mg/kg.

Instituição do Programa de IC, IT ou PG: UENF
Fomento da bolsa (quando aplicável): CNPq