



ATIVIDADE CITOTÓXICA DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO DE PLATINA EM CÉLULAS NEOPLÁSICAS DE MAMA *IN VITRO* E *IN VIVO*

Leide Laura Figueiredo Maciel, Marina Barreto Silva, Christiane Fernandes Horn, Rafaela Oliveira Moreira, Milton Masahiko Kanashiro e João Carlos de Aquino Almeida

O câncer é uma das principais doenças da atualidade e leva a óbito milhões de pessoas em todo mundo. Entre os inúmeros tipos de câncer, o carcinoma mamário é o segundo mais incidente e o que mais acomete as mulheres. Desde o advento do quimioterápico cisplatina em 1978, pesquisadores têm se concentrado no desenho racional de metalofármacos que sejam eficazes no tratamento do câncer e outras doenças humanas. Dessa forma, com objetivo de ampliar o arsenal terapêutico, relatamos a atividade citotóxica mediada por quatro complexos de platina denominados Pt- α (1), Pt- β (2), Pt-HBPA (3) e Pt-H₂ (4), através de testes *in vitro* pelo ensaio de viabilidade celular por MTT, frente às linhagens neoplásicas de mama (MDA-MB-231 e MCF7), próstata (PC-3), pâncreas (BXPC-3) e células mononucleares do sangue periférico (PBMC). Para averiguar o tipo de morte celular da linhagem MDA-MB-231, pois esta se mostrou mais sensível ao tratamento induzido pelo composto (2), sendo este o que apresentou maior atividade, foi realizada análise do ciclo celular e alterações no potencial de membrana mitocondrial (PMM), quantificados por citometria de fluxo. Ademais, para análise morfológica foi realizada microscopia de fluorescência e microscopia eletrônica de varredura (MEV) após tratamento por 4, 8 e 12h. No ensaio *in vivo* foram utilizados camundongos BALB/c nude e determinada a toxicidade do composto pelo ensaio da DL₅₀ (dose letal mediana). Os resultados apontam que o composto (2) foi capaz de diminuir expressivamente a viabilidade da linhagem de mama, com IC₅₀=8,72 μ M, contra 63,14 μ M da cisplatina. Os dados fornecidos pela avaliação do ciclo celular, redução do PMM e marcação por microscopia de fluorescência, demonstram que o composto induz alterações associadas ao processo apoptótico. Alterações ultraestruturais foram detectadas por MEV, como *blebbing* de membrana e desaparecimento das microvilosidades na superfície celular, o que pode ocasionar perda de adesão à matriz. Outrossim, o composto (2) apresentou uma DL₅₀ de 92,6 mg/kg contra 6,6 mg/kg da cisplatina, demonstrando ser menos tóxico que o fármaco padrão. Em síntese, esses resultados sugerem que o composto (2) inibe a proliferação das células MDA-MB-231 por induzir apoptose, o que reforça seu potencial antineoplásico promissor.

Palavras-chave: Câncer, Compostos de platina, Quimioterapia

Instituição de fomento: CAPES, UENF