

Novo complexo de Cobre (II) induz citotoxicidade, genotoxicidade e apoptose em células de adenocarcinoma mamário murino 4T1.

Recebido –
16/10/2017
Aceito -
05/09/2018.

Edwin José Torres de Oliveira^{1,2}, Raquel Oliveira Nascimento de Freitas³, Lucas Roberto Pessatto^{1,2}, Bruno Ivo Pelizaro¹, João Renato Pesarini¹, Roberto da Silva Gomes³, Rodrigo Juliano de Oliveira^{1,2}.

¹Centro de Estudos em Células Tronco, Terapia Celular e Genética Toxicológica – CeTroGen, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil.

²Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular, Departamento de Biologia Geral, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil.

³Laboratório de Síntese e Modificação Molecular, Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, Mato Grosso do Sul, Brasil.

Diversos grupos de pesquisas buscam na síntese de novos complexos metálicos um tratamento eficaz que remeta à cura ou controle do câncer. Dentre os metais já estudados, o cobre (II) apresentou eficiente atividade antitumoral em estudos *in vitro* e *in vivo*. O presente trabalho avaliou a atividade citotóxica de um novo composto (RC5) complexado com Cobre (II) em células tumorais de adenocarcinoma mamário murino 4T1. Foram distribuídas $2,5 \times 10^4$ células 4T1/poço em placas de 96 poços, que após 24 horas de estabilização, receberam tratamentos durante 24, 48 e 72 horas, com cisplatina (0,1mg/mL), o composto RC5 nas concentrações de 0,003, 0,006, 0,012, 0,025, 0,050, 0,1, 0,25, 0,5 e 1mg/mL, e DMSO 1% (controle negativo). Após os períodos de tratamentos o meio de cultura foi aspirado e a viabilidade celular avaliada por meio do teste de MTT (*Thiazolyl Blue Tetrazolium Bromide*). A IC₅₀ foi calculada analisando a curva de regressão não linear por meio do *software* GraphPad Prism 5 e utilizada no teste de genotoxicidade (ensaio do cometa). Também foram realizados testes de apoptose *in situ*, e ciclo celular e integridade de membrana por citometria de fluxo com a IC₅₀. Os resultados da viabilidade celular indicaram atividade citotóxica do composto em todas as concentrações, sendo que as de 0,050, 0,1, 0,25, 0,5 e 1mg/mL apresentaram maior citotoxicidade que o controle positivo. A IC₅₀ do composto RC5 foi de 0,033mg/mL. O composto RC5 apresentou atividade genotóxica (escore 198), com diferença estatisticamente significativa do controle negativo (escore 1,33) e do controle positivo (escore 171). Foram observadas 4% de células em apoptose no controle negativo, 43% no controle positivo e 49% no grupo tratado com o composto RC5 ($p < 0,05$). Não houve comprometimento da integridade da membrana em nenhum dos grupos experimentais. O composto RC5 induziu parada de ciclo celular em G1 e o tratamento com cisplatina em G2/M. Os testes realizados demonstraram que o composto RC5 apresentou promissora atividade citotóxica frente às células de adenocarcinoma mamário murino 4T1, sugerindo a continuidade da pesquisa para o seu uso no tratamento do câncer de mama.

Palavras-chave: câncer; genotoxicidade; apoptose; ciclo celular; viabilidade celular.

Apoio Financeiro: Fundect, CNPq, CAPES.