

## AVALIAÇÃO DO EFEITO CITOTÓXICO DE DERIVADOS SINTÉTICOS DA CURCUMINA FRENTE À LINHAGENS DE PULMÃO HUMANO

Lorrane de S. Chaves<sup>1</sup>; Esther A. N. Gonçalves<sup>1</sup>; Gabriela A. de Souza<sup>2</sup>; Marco Edilson F. de Lima<sup>2</sup>; Raphael do C. Valente<sup>1</sup>; Lúcia M. Previato<sup>1</sup>; Leonardo Freire-de-Lima<sup>1</sup>.

1- Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil.

2- Instituto de Química (IQ), Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), Rio de Janeiro, Brasil.

**Palavras-Chave:** curcuminoides, câncer de pulmão, quimioterapia antitumoral

### Introdução

Em 2020, 600.000 novos casos de câncer foram registrados no Brasil, com 260.000 mortes. Dentre os diferentes tipos de tumor, o câncer de pulmão se destaca como o mais mortal. Os elevados custos com tratamentos, somados aos efeitos adversos resultantes das terapias disponíveis, como a radioterapia, quimioterapia e cirurgia, apontam para a necessidade de se buscar novas alternativas terapêuticas, que sejam de fácil obtenção, apresentem reduzidos efeitos adversos, além de menores custos para o paciente. Vemos que 80% dos medicamentos antitumorais desenvolvidos nos últimos 30 anos são advindos de produtos naturais, ou de derivados semissintéticos/sintéticos destes. Essa constatação valida a estratégia da busca de novas alternativas terapêuticas entre os compostos de origem natural. Algumas moléculas obtidas de fontes naturais, como o diarileptanóide curcumina, encontrada no açafrão-da-terra (*Curcuma longa*), têm apresentado resultados relevantes em estudos in vitro, demonstrando efeitos antiproliferativos e antitumorais. Devido às suas propriedades farmacológicas, este diarileptanóide pode servir como protótipo para o desenvolvimento de possíveis candidatos a fármacos, aplicáveis ao tratamento de diferentes tipos de cânceres.

### Material e Métodos

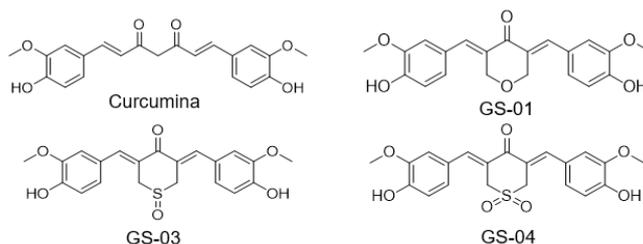
Os curcuminoides presentes no rizoma da *Curcuma longa* brutos ou isolados (curcumina bruta (CUR), curcumina pura, desmetoxicurcumina, bisdesmetoxicurcumina) quanto os análogos da curcumina foram fornecidos pela equipe do Professor Marco Edilson Freire de Lima (UFRRJ). As células A549 e H460 (adenocarcinoma e carcinoma de pulmão humano, respectivamente) foram mantidas em meio de cultura DMEM, suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB) em frascos de cultura de 75 cm<sup>2</sup>, incubadas em estufa úmida contendo 4% de CO<sub>2</sub> a 36 °C. Para o ensaio de viabilidade celular por MTT, as linhagens A549 foram plaqueadas na densidade de 1x10<sup>4</sup> células/poço em placa de 96 poços, após 24 h, as células aderidas foram tratadas com os 17 curcuminoides na concentração de 200 a 0,09 µM por 72 h (controle negativo - células sem tratamento em DMEM e SFB 10%), desprezou-se o sobrenadante e se adicionou-se 200 µL do MTT dissolvido em PBS (5 mg/mL), incubando-se por 3 h. Após, o meio foi desprezado e adicionou-se DMSO para solubilização dos cristais de formazan. Agitou-se as placas por 5 min e a absorbância das amostras mensuradas por espectrofotometria em leitor de ELISA (AD340S ESALAB) a 570 nm. Realizou-se outro ensaio de MTT, nas mesmas concentrações prévias, agora frente a células humanas sadias (leucócitos), para observação da citotoxicidade destes derivados. As amostras enriquecidas em leucócitos foram obtidas da camada leucoplaquetária de sangue de vários doadores (Banco

de Sangue do HUCFF – UFRJ) e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética (CAAE 48,917,418.2.0000.5257) estabelecido pelo Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro/HUCFF- UFRJ. Após as avaliações dos ensaios de viabilidade celular, foi possível obter o valor de IC<sub>50</sub>.

## Resultados e Discussão

A fim de avaliar o potencial citotóxico dos curcuminóides frente às linhagens tumorais humanas, realizou-se um screening utilizando o ensaio de MTT após tratamento na concentração de 200 a 0,09 µM dos 17 curcuminóides por 72 horas. As duas linhagens avaliadas apresentaram redução significativa da viabilidade celular em diferentes concentrações. Após as avaliações dos ensaios de viabilidade celular, foi possível obter o valor de IC<sub>50</sub> de 17 moléculas que foram obtidas após a simplificação molecular da curcumina. Selecionou-se, então, os 3 derivados com melhor perfil de atividade, comparados com a curcumina.

**Tabela 1.** Valor de IC<sub>50</sub> (µM) da curcumina e seus derivados sintéticos frente a células humanas tumorais e sadias (leucócitos).



Molécula	A549	H460	Leucócitos
Curcumina	43,01 µM	22,00 µM	134,13 µM
GS-01	10,20 µM	1,29 µM	146,31 µM
GS-03	8,20 µM	1,29 µM	138,36 µM
GS-04	6,99 µM	0,49 µM	104,95 µM

## Conclusões

Os resultados obtidos neste trabalho mostram que em 3 dos 17 análogos da curcumina analisados há uma diferença considerável entre a citotoxicidade em células tumorais e em células sadias, conferindo elevados índices de seletividade (IS) aos derivados testados. Esta é uma característica extremamente desejável para candidatos a fármacos a serem utilizados na quimioterapia do câncer. Adicionalmente, as *bis*-chalconas GS-01, GS-03 e GS-04, que são derivados de simplificação molecular da curcumina, apresentaram um efeito antitumoral promissor, tendo havido otimização da atividade antitumoral, em relação ao protótipo natural. Estudos sobre os prováveis mecanismos de ação encontram-se em andamento no laboratório.

## Agradecimentos

Às agências de fomento: CAPES, CNPq, FAPERJ e Fundação do Câncer.

## Referências



63º Congresso Brasileiro de Química  
**05 a 08 de novembro de 2024**  
**Salvador - BA**

SUNG, H. et al. *CA Cancer J Clin* (2021), 71, p. 209-249.

ARRAES, C. *Real Instituto de Oncologia* (2011), disponível em: <<https://realinstitutodeoncologia.com.br>>

STOLL, S. N. **Avaliação da atividade biológica de um terpeno em linhagem de câncer de pulmão de pequenas células (A549)**. Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia em Saúde do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade do Vale do Taquari – Univates. Lajeado, 2018.