I Congresso Internacional
em Saúde e Desenvolvimento Socioambiental
Garanhuns, Brasil
2024

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE DERIVADOS INDÓLICOS: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA E POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS

Maksuelly Libanio de Lima[1]
maksuelly.libanio@ufpe.br
Rafael David Souto de Azevedo[2]
rafael.david@upe.br
Sinara Mônica Vitalino de Almeida[2]
sinara.monica@upe.br

[1] Universidade Federal de Pernambuco
[2] Universidade de Pernambuco *Campus* Garanhuns

INTRODUÇÃO O desenvolvimento e avaliação de candidatos a fármacos tem sido objeto de estudo de muitos grupos de pesquisa, com intuito de se obter compostos mais eficientes. Sobre isso, candidatos a fármacos nomeados como heterocíclicos caracterizam-se por serem constituídos por anéis fechados contendo, ao menos, dois tipos de átomos. Os heterocíclicos que possuem o núcleo indol são altamente versáteis com amplas atividades biológicas incluindo propriedades antiproliferativas significativas (Kaur; Goyal 2019).

Os derivados indólicos exercem sua atividade antiproliferativa de maneira complexa e versátil, interagindo com diversos alvos celulares. Os mecanismos de ação destes derivados incluem a indução de apoptose, fundamental para combater o crescimento descontrolado de células malignas, e a interrupção do ciclo celular em fases críticas, o que impede a multiplicação das células tumorais (Alves *et al.*, 2021).

Desta maneira, o objetivo deste trabalho é avaliar a atividade antiproliferativa de quatro derivados indólicos em linhagens de células tumorais contribuindo com a elucidação de novas abordagens terapêuticas e estratégias de desenvolvimento de novas moléculas promissoras direcionadas para combater a resistência e aumentar a eficácia dos tratamentos contra o câncer.

MATERIAIS E MÉTODOS

A atividade antiproliferativa dos quatro compostos indólicos TE's (01, 02, 04 e 05) foi avaliada *in vitro* frente a 7 linhagens tumorais humanas: glioma (U251), câncer de mama (MCF-7), câncer de ovário resistente (NCI-ADR), câncer de rim (786-O), câncer de pulmão (NCI-460), câncer de cólon (HT-29), leucemia (K-562) e a linhagem não tumoral HaCat (queratinócitos humanos). As culturas de células foram mantidas em 5 mL de meio RPMI-1640 (Gibco, Carlsbad, EUA) suplementado com soro de bovino fetal a 5% (FBS, Gibco BRL). Uma mistura de penicilina/estreptomicina 1000 U/mL: 1000 µg/mL (1mL/L de meio RPMI-1640) foi adicionada as culturas experimentais. As células em placas de 96 poços foram expostas a diferentes concentrações de amostras 0.25, 2.5, 25 e 250 µg/mL em DMSO/meio RPMI/FBS a 5% em 37° C, 5% de CO_2, durante 48h. As células foram então fixadas com solução de ácido tricloroacético (50%) e secas a temperatura ambiente. Por fim, a proliferação de células foi determinada por quantificação espectrofotométrica (540 nm) do teor de proteína celular utilizando o ensaio de sulforrodamina B (SRB) (Monks *et al.*, 1991). A doxorrubicina (0.025, 0.25, 2.5, 25 µg/mL) foi utilizada como controle positivo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após exposição aos derivados TE's, a atividade antiproliferativa foi determinada por meio dos valores de GI_{50} em µM (concentração molar dos compostos capazes de inibir 50% do crescimento celular). Desta forma, foi observado que o valor médio do GI_{50} para os compostos testados variou entre 4.53 µM (TE04) - >100 µM (TE01). Os resultados dos valores de GI_{50} para as moléculas nas linhagens avaliadas estão na tabela a seguir:

Tabela 1: Dados da atividade antiproliferativa *in vitro* em GI_{50} (µM) para os derivados indólicos TE's.

Compostos	**Linhagens Celulares**							
	U51	**MCF7**	**NCI/ADR-RES**	**786-O**	**H460**	**HT-29**	**K-562**	**HaCat**
TE01	94.37	95.12	96.01	>100	>100	>100	>100	>100
TE02	29.63	18.82	55.90	63.56	73.20	69.56	38.86	33.33
TE04	5.53	4.53	6.18	5.90	5.43	5.75	5.26	5.32
TE05	51.82	31.30	>100	49.54	91.74	61.30	52.14	54.76
DOX	0.04	0.03	1.00	0.04	0.05	0.33	0.22	0.06

DOX - Doxorrubicina utilizada como controle positivo.

Fonte: Elaboração própria (2023).

Dentre as moléculas testadas, o derivado TE04 destacou-se com as menores concentrações necessárias para inibir o crescimento celular em 50%, frente a todas as linhagens testadas com destaque para MCF-7 com valor de GI_{50} = de 4.53 µM. Os derivados TE02 e TE05 obtiveram a média de GI_{50} = 38.86 µM e 54.76 µM apresentando atividade reduzida para as linhagens tumorais. O derivado TE01 obteve a média de GI_{50} = 96.01 µM sendo considerado inativo para células tumorais devido aos altos valores de GI_{50}.

Neste trabalho, a ação de grupos halogênicos no anel indólico foi um fator essencial para a redução da atividade antiproliferativa (Jia *et al.*, 2020). A análise estrutural nos derivados a partir dos valores de GI_{50} revela o papel do bromo na posição 5 do anel indol na efetividade contra as células tumorais. A presença do bromo no anel indol provavelmente causou desativação do anel aromático no TE05 e, consequentemente, maior deslocalização do par de elétrons do nitrogênio. Assim, a disponibilidade do par de elétrons do anel indol pode determinar a atividade antitumoral. Esta interpretação pôde ser evidenciada a partir dos altos valores de GI_{50} do derivado TE05, quando comparados aos valores do TE04 demonstrando a inatividade do primeiro sobre as linhagens tumorais utilizadas.

Estes resultados corroboram os achados de Alves *et al.* (2021) para derivados indólicos, cujo derivado destaque foi o JF-252 frente a células de MCF-7. O autor inferiu que a ausência do bromo acoplado ao anel indol potencializou, provavelmente, a atividade antiproliferativa. Ou seja, os derivados portadores de bromo tiveram uma baixa ação antiproliferativa e a possivelmente interferiu na atividade antiproliferativa minimizando o seu potencial. Em outro estudo, Kryshchyshyn-Dylevych *et al.* (2021) verificaram que o composto 3a demonstrou toxicidade para as células cancerígenas MCF-7, enquanto as células não malignas apresentaram uma sensibilidade moderada. Ainda de acordo com os autores, o composto induziu a apoptose nas células tumorais estudadas por meio de mecanismos dependentes da caspase 3, danificando o DNA nuclear resultados esses semelhantes ao encontrado para o derivado TE04 no ensaio de SRB.

A partir dos resultados, apesar do derivado TE04 apresentar eficácia nas linhagens tumorais testadas, ele foi tóxico na linhagem de células HaCat, fato evidenciado pelo baixo valor de GI_{50} = 5.32 µM. Entretanto, não é indicativo de que o derivado TE04 é tóxico em animais, sugerindo investigações *in vivo* acerca dos possíveis mecanismos de ação para melhor avaliação da eficácia antitumoral e citotoxicidade dos compostos contendo anel indólico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A respeito do estudo antiproliferativo, os quatro derivados foram avaliados, cujos resultados indicaram que o TE04 se destacou, com o melhor valor de GI_{50} (4.53 µM). Como já discutido anteriormente que compostos indólicos que não possuem grupos halogêneos, supostamente, contribui para a potencialização do efeito antiproliferativo devido a deslocalização de pares de elétrons. O núcleo indol possui sua ação antitumoral já é bem estabelecida na literatura. Neste sentido, pode-se predizer que o derivado TE04 foi o mais promissor para investigações futuras sobre os possíveis potenciais mecanismos de ação dada sua atividade antiproliferativa *in vitro*.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer. Citotoxicidade. Heterocíclicos. Química Medicinal.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco pelo apoio no desenvolvimento desta pesquisa através da bolsa de Pós Graduação, número de processo- IBPG-0405-4.00/22.

Referências

ALVES, J. E. F. et al. A simple method for obtaining human albumin and its use for in vitro interaction assays with indole-thiazole and indole-thiazolidinone derivatives. **International Journal of Biological Macromolecules,** v. 192, p. 126–137, dez. 2021.

JIA Y, WEN X, GONG Y, WANG X. Current scenario of indole derivatives with potential anti-drug-resistant cancer activity. ***Eur J Med Chem*.** 2020; 200:112359. doi:10.1016/j.ejmech.2020.112359.

KAUR, H.; GOYAL, A. A Review On Thiazole As Anticancer Agents. **International Journal of Pharmaceutics & Drug Analysis,** v. 6, n. 5, p. 509–522, 2019.

KRYSHCHYSHYN-DYLEVYCH A, RADKO L, FINIUK N, et al. Synthesis of novel indole thiazolidinone hybrid structures as promising scaffold with anticancer potential. **Bioorg Med Chem.** 2021;50:116453. doi:10.1016/j.bmc.2021.116453. 2021

MONKS, A.D.; SKEHAN, P.; SHOEMAKER, R.; PAULL, K.; VISTICA, D.; HOSE, C.; LANGLEY, J.; CRONISE, P.; VAIGRO-WOLFF, A.; GRAY-GOODRICH, M.; et al. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. **Nat. Cancer. Inst.** 1991, 83, 757–766.