

Efeito Protetor do Ditelureto de Difenila na Toxicidade Induzida pela Daunorrubicina em Fibroblastos de Mamíferos

Juchem ALM^{1,2}, Trindade C¹, Henriques JAP¹ e Saffi J^{1,4}(orientador)

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Biofísica - UFRGS;

² Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS;

³ Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Departamento de Ciências Básicas da Saúde – UFCSPA

Resumo

A Daunorrubicina (DNR) é uma droga quimioterápica com um amplo espectro de atividade contra tumores sólidos e linfomas. A cardiotoxicidade é o efeito colateral mais forte causado pelo metabolismo celular da DNR que gera espécies reativas de oxigênio (ROS) com potencial de gerar danos nas biomoléculas. Algumas abordagens quimioterápicas têm proposto o uso de antioxidantes para minimizar a citotoxicidade e os danos induzidos em tecidos normais por agentes antitumorais que produzem radicais livres. Compostos sintéticos organotellurados (OT) demonstraram promissoras propriedades farmacológicas, como atividade antioxidante, anti-inflamatório e anticancerígeno. O Ditelureto de difenila (DTDF) é um composto OT com potencial antígeno-tóxico e antioxidante. No entanto, as propriedades benéficas ocorrem em uma faixa de concentração limitada devido à natureza bimodal deste agente. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito das concentrações do DTDF contra a toxicidade e genotoxicidade gerada pela DNR em células de mamíferos. Para este fim, fibroblastos humanos normais (MRC5 linha celular) e fibroblastos de pulmão de hamster chinês (células V79) foram tratadas com daunorrubicina em presença ou ausência de pré-tratamento com DTDF (10, 50 e 100nM) para analisar a citotoxicidade, indução de ROS e danos ao DNA no teste do cometa alcalino. A avaliação da viabilidade celular foi realizada pelo ensaio de MTT. Os níveis de ROS intracelular foram visualizados por microscópio de fluorescência após incubação com 2'-7'-dicloro-dihidrofluoresceína diacetato. Os danos oxidativos ao DNA induzidos pela DNR foram avaliados no ensaio cometa alcalino modificado, utilizando as enzimas formamidopirimidina DNA glicosilase (FPG), que é específica para purinas oxidadas, e endonuclease III (Endo III) que repara pirimidinas

oxidadas. Concentrações de 0,6 µg/mL DNR induziram elevados níveis de ROS intracelular após o tratamento 3h. Para todas as concentrações testadas do DTDF, evidenciou-se efeitos protetivos contra a genotoxicidade gerada pela DNR nas duas linhagens celulares testadas e este composto organotelurado também diminuiu o índice de danos oxidativos avaliados pelo ensaio cometa alcalino modificado para todas as concentrações testadas. Concentrações acima de 100nM do DPDT aumentaram o efeito citotóxico de DNR. Nossos resultados demonstraram que as baixas concentrações do DPDT não são genotóxicas e exibem efeito quimiopreventivo na toxicidade induzida pela DNR em células de mamíferos, indicando que o DTDF é uma molécula com potencial importância farmacológica e terapêutica.

Apoio financeiro: CNPq, CAPES, FAPERGS e Instituto Royal Genotox