

ATIVIDADE ANTICANCERÍGENA *IN VITRO* DE DERIVADOS DE N-ACIL HIDRAZONAS EM CÉLULAS DE CÂNCER DE PULMÃO

Yuri Virgilio dos Santos¹; Silvia Maria de Souza¹; José Maurício dos Santos Filho¹;
Gardenia Carmen Gadelha Militão¹

¹Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco.

yuri.virgilio@ufpe.br

PALAVRAS-CHAVE: Hidrazonas. Agentes anticâncer. Carcinoma de Pulmão.

ÁREA TEMÁTICA: Abordagens terapêuticas aplicados à oncologia

DOI: 10.47094/978-65-6036-831-6/3

Introdução: O câncer de pulmão é a principal causa de morte associada ao câncer em todo mundo, devido à detecção tardia e resistência aos tratamentos. Nesse contexto, novas abordagens terapêuticas são necessárias para melhorar a sobrevida dos pacientes. Compostos contendo o grupo funcional hidrazona têm despertado crescente interesse científico devido às suas propriedades farmacológicas, incluindo atividade anticancerígena, anti-inflamatória, imunomoduladora e antimicrobiana. Assim, explorar compostos derivados de hidrazonas surge como uma estratégia para desenvolvimento de terapias mais eficazes e seletivas para o câncer de pulmão. **Objetivos:** Avaliar a citotoxicidade *in vitro* de dois compostos da classe N-acil hidrazona em linhagens celulares tumorais de câncer de pulmão. **Metodologia:** Os compostos derivados de hidrazona, SintMed 65 e SintMed 71, foram sintetizados através da inserção de grupos alquil e alceno, resultando no composto final de N-acil hidrazona. A toxicidade celular foi avaliada utilizando o ensaio colorimétrico de MTT (3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium), que mede a viabilidade celular com base na atividade metabólica das células. As linhagens celulares A549 (Carcinoma de Pulmão), NCI-H1299 (Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas) e NCI-H292 (Carcinoma de Pulmão), e a linhagem não tumoral MRC-5 (Fibroblasto Pulmonar Normal), foram cultivadas em frascos plásticos para cultura em meio RPMI 1640 suplementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos (penicilina/estreptomicina), em estufa a 37°C, com atmosfera contendo 5% de CO₂. As células foram semeadas em multiplacas de 96 poços (1,0 x 10⁵ células/mL) e incubadas por 24 horas. Os compostos e a cisplatina, utilizada como controle positivo, foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO) para obter uma concentração estoque de 1 a 5 mg/mL, sendo posteriormente diluídos de forma seriada em meio RPMI para obtenção das concentrações finais (0,039-25 µg/mL), e adicionado às células (100 µL/poço), com incubação por 72 horas. As concentrações foram testadas em duplicatas. O controle negativo recebeu a mesma quantidade de DMSO.

Após a incubação, foi adicionado MTT (20 µL/poço), e as placas foram incubada por mais 3 horas a 37°C e 5% de CO₂. Após esse período, o sobrenadante foi descartado e o precipitado ressuspendido em DMSO (100 µL/poço). A viabilidade celular foi determinada pela leitura de absorbância a 595 nm. A concentração inibitória em 50% (IC₅₀) foi calculada por regressão não linear no programa GraphPad Prism 5.0. **Resultados e discussão:** As moléculas SintMed 65 e 71 demonstraram atividade citotóxica em todas as linhagens tumorais testadas, com os valores de IC₅₀ variando entre 9,76 µM até 32,35 µM e 8,07 µM até 16,55 µM, respectivamente. Ambas as moléculas mostraram maior eficiência na linhagem NCI-H1299, que demonstrou maior sensibilidade, com IC₅₀ de 9,76 µM para SintMed 65 e 8,12 µM para SintMed 71, em comparação à cisplatina, que apresentou IC₅₀ de 9,95 µM nesta mesma linhagem. O composto SintMed 71 se destacou por apresentar valores de IC₅₀ menores em todas linhagens testadas, sugerindo maior potencial citotóxico. Por outro lado, nas células não tumorais (MRC5), os compostos apresentaram IC₅₀ superior a 50 µM, indicando uma seletividade para as células tumorais. Estudos prévios indicam que o SintMed 65 apresenta atividade anti-inflamatória. Da mesma forma, outros derivados de hidrazonas demonstraram efeito citotóxico em células de carcinoma de pulmão (A549), corroborando o potencial dessa classe de compostos no tratamento do câncer de pulmão. **Considerações finais:** Os compostos demonstraram efeito citotóxico *in vitro* em linhagens de câncer de pulmão, indicando um potencial terapêutico. Estudos futuros serão realizados para caracterização dos mecanismos moleculares envolvidos e eficácia em modelos *in vivo*.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

MEIRA, Cássio S. *et al.* Structural design, synthesis and substituent effect of hydrazone-N-acylhydrazones reveal potent immunomodulatory agents. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 26, n. 8, p. 1971-1985, 2018.

MOSMANN, Tim. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of immunological methods**, v. 65, n. 1-2, p. 55-63, 1983.

SCHABATH, Matthew B.; COTE, Michele L. Cancer progress and priorities: lung cancer. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention**, v. 28, n. 10, p. 1563-1579, 2019.