

EFEITO ANTIPROLIFERATIVO DAS DIFERENTES FORMAS QUÍMICAS DO SELÊNIO EM LINHAGEM CELULAR DE CÂNCER DE MAMA HUMANO: SELEÇÃO DE COMPOSTOS PARA TESTES POSTERIORES EM CÉLULAS DERIVADAS DE TUMOR DE MAMA DE CADELA

ANTIPROLIFERATIVE EFFECT OF SELENIUM DIFFERENT CHEMICAL FORMS IN HUMAN BREAST CANCER CELL LINEAGE: SELECTION OF COMPOUNDS FOR FURTHER TESTS ON CELLS DERIVED FROM FEMALE DOG BREAST TUMOR

Franciele Aparecida Mendes de Oliveira¹, Nayara de Souza da Costa², Ana Carolina Irioda³, Cláudia Sirlene Oliveira⁴; Ana Carolina Camargo de Oliveira Aust⁵

Palavras-chave: Antioxidante. Carcinoma mamário. Viabilidade celular.

Introdução

O câncer de mama é o tipo mais comum de câncer entre as mulheres, atingindo todas as idades e etnias. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2020), somente no Brasil, no ano de 2020, foram diagnosticados mais de 66 mil novos casos de câncer de mama. A Organização Mundial da Saúde (OMS), estima que até 2030 a população de mulheres diagnosticadas com câncer de mama poderá aumentar em até 32%, isso devido ao envelhecimento da população e à exposição a fatores de risco. Os tumores mamários são uma das neoplasias mais frequentes que acometem fêmeas caninas (EGENVALL et al., 2005). No entanto, a incidência em cadelas, é três vezes maior do que em mulheres (SCHNEIDER, 1970). O selênio, como oligoelemento essencial, está presente na nossa alimentação diária em pequenas doses, sendo encontrado em suas formas inorgânicas e orgânicas. O elemento 16 da tabela periódica vem despertando interesse entre pesquisadores de todo o mundo pela sua capacidade antioxidante e antitumoral (ROCHA et al., 2017). A variedade de alimentos e estratégias nutricionais são consideradas críticas no tratamento do câncer, tanto para humanos quanto para animais (BENITEZ, 2018). Atualmente é muito comum o uso de substâncias antioxidantes nas dietas animais, para diminuir os danos celulares causados pelos radicais livres (PIBOT et al., 2006). A suplementação da dieta animal com antioxidantes reduz os sinais clínicos associados às alterações metabólicas, e auxilia na redução dos efeitos adversos das drogas quimioterápicas (CASE et al., 2011). Há evidências de que o incremento de Selênio em dietas de roedores dificulta a formação de neoplasias do cólon, mama e estômago (HAND et al., 2000; PIBOT et al., 2006). O objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade antiproliferativa dos compostos

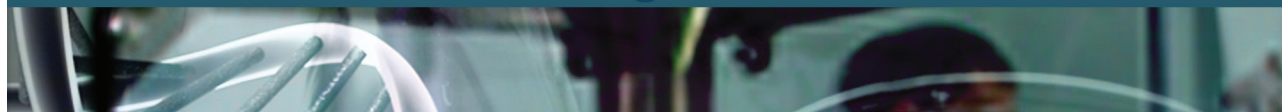
1 Medicina Veterinária – UTP- fir.franciele@gmail.com

2 PPG - Biotecnologia Aplicada a Saúde da Criança e do Adolescente – I. P. Pelé Pequeno Príncipe

3 Coorientadora – I. P. Pelé Pequeno Príncipe

4 Coorientadora – I. P. Pelé Pequeno Príncipe

5 Professora orientadora – Universidade Tuiuti do Paraná



de selênio, selenometionina (SeMet), selenato de sódio ($\text{Na}_2\text{O}_4\text{Se}$), selenito de sódio ($\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$), ebselen (Ebs) e disseleneto de difenila $(\text{PhSe})_2$, em linhagem celular de câncer de mama humana, como triagem para posterior teste em células derivadas de tumores de mama de cadelas.

Material e Métodos

Foi utilizada uma linhagem celular de câncer de mama do tipo triplo negativo (BT-549), e como controle foi utilizada uma linhagem não tumoral de células mamárias (MCF-10A). O efeito antiproliferativo dos compostos de selênio foi avaliado pelo teste de viabilidade celular, utilizando-se o ensaio colorimétrico de MTT (BERRIDGE e TAN, 1993). Cerca de 1×10^4 células por poço foram semeadas em placas de 96 poços; em seguida as células foram expostas aos compostos de selênio nas concentrações de 0, 1, 10, 50 e 100 μM por 48 h. Após a exposição, 10 μL de MTT (5 mg/mL) foram adicionados às células e incubados por 3 horas a 37°C. Após, o sobrenadante foi descartado e 100 μL de DMSO foi adicionado. As células foram mantidas em agitação durante 30 minutos em temperatura ambiente. A absorbância foi medida em 570 nm. As análises estatísticas foram realizadas no GraphPad Prism 6 (versão 6.01, GraphPad Software, Inc., USA). Os resultados foram expressos como a média \pm erro padrão da média. Os dados foram analisados por ANOVA de uma via seguida pelo teste pos hoc de Tukey.

Resultados e Discussão

A ANOVA de uma via não revelou efeito da exposição a SeMet e ao $\text{Na}_2\text{O}_4\text{Se}$ em ambas as linhagens celulares testadas. Por sua vez, a ANOVA de uma via revelou efeito da exposição ao $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$, Ebs e $(\text{PhSe})_2$ em ambas as linhagens celulares testadas. Com relação as células MCF-10A, a maior concentração testada de $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$ (100 μM) causou inibição significativa na viabilidade celular (~62%) quando comparado às células não expostas; já o Ebs causou inibição significativa na viabilidade celular (~50%) somente na maior concentração testada (100 μM); e o $(\text{PhSe})_2$ causou inibição significativa na viabilidade celular (~59% e ~70%) nas duas maiores concentrações testadas (50 e 100 μM). Na linhagem tumoral, BT-549, as concentrações de 10, 50 e 100 μM de $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$, causaram inibição significativa da viabilidade celular (~47%, ~94% e ~96%, respectivamente) quando comparada as células não expostas; o composto Ebs causou inibição significativa nas maiores concentrações (50 e 100 μM) na viabilidade celular (~60% e ~87%); e o $(\text{PhSe})_2$ causou efeito na diminuição nas maiores concentrações (50 e 100 μM) na viabilidade celular (~59% e ~72%, respectivamente). Os compostos de selênio que mais causaram efeitos na viabilidade celular de câncer de mama foram o $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$, Ebs, $(\text{PhSe})_2$ nas maiores concentrações testadas (50 e 100 μM).



Conclusão

Mesmo que os compostos de selênio tenham causado efeitos na viabilidade das células não tumorais, os efeitos foram brandos quando comparados aos efeitos desses compostos nas células tumorais. Poucos estudos testaram os efeitos do Se em células neoplásicas caninas. Esses resultados, embasarão futuros estudos em modelos animais, contribuindo na prevenção e bem-estar de pacientes caninos neoplásicos.

Referências

- BENITEZ, B. (2018). Benefícios da nutrição para pacientes oncológicos. Disponível em: <https://s3-sa-east-1.amazonaws.com/vetsmart_contents/Documents/DC/TotalAlimentos/Beneficios_Nutricao_Pacientes_Oncologicos.pdf>. Acesso em 25/08/2020
- BERRIDGE, M. V.; TAN, A. S. (1993). Characterization of the Cellular Reduction of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT): Subcellular Localization, Substrate Dependence, and Involvement of Mitochondrial Electron Transport in MTT Reduction. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol.303(2), 474–482.
- CASE, L.P.; DARISTOTLE, L. et al. *Canine and Feline Nutrition. A Resource for Companion Animal Professionals*. 3 ed. Editora Elsevier, Maryland, 2011
- EGENVALL, A.; BONNETT, N.B.; ÖHAGEN, P.; OLSON, P.; HEDHAMMAR, A.; VON EULER; H. 2005. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Prev. Vet. Med.* 69:109-127.
- HAND, M.S.; THATCHER, C.D.; REMILLARD, R.L. *Nutrición Clínica en Pequeños Animales (Small Animal Clinical Nutrition)*, 4ed. Bogotá:2000.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA (2020). Numeros do câncer. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>> acesso em: 18 de setembro de 2020.
- PIBOT, P.; BIORGEE, V.; ELLIOTT, D. *Enciclopedia de La Nutrición Clínica Canina* 3ed. França: Aniwa, 2006.
- ROCHA, J. B. T., PICOLLI, B. C., OLIVEIRA. C. S. (2017a). **Biological and chemical interest in selenium: a brief historical account.** *ARKIVOC*, p.457-491.
- SCHNEIDER R. Comparison of age, sex, and incidence rates in human and canine breast cancer. *Cancer*. 1970; 26 (2):419-426.