



CURVA DOSE-RESPOSTA DA CAPACIDADE DE CITOPROTEÇÃO DE UM COMPOSTO BIOATIVO: PERSPECTIVAS FUTURAS PARA PREVENÇÃO DA OSTEONECROSE



RH, KASPER; MACHADO, GM; MAURMANN, N; PRANKE, P; BAVARESCO, CS.



INTRODUÇÃO

Zoledronato (Zol) é um bifosfonato amplamente utilizado no tratamento de patologias ósseas. Todavia, tem como principal efeito adverso a osteonecrose dos maxilares. Sendo assim, o objetivo do estudo foi avaliar diferentes concentrações de um composto bioativo em células-tronco mesenquimais tratadas com bifosfonato.

MATERIAIS E MÉTODOS

As células-tronco foram isoladas, caracterizadas e cultivadas conforme o protocolo do laboratório. As culturas de células foram divididas em 7 grupos: controle, apenas zole 5 µM, zole com L-Ácido-Ascórbico-2-fosfato de magnésio (ASAP) (figura 1) 100 µg/ml, zole com ASAP 200 µg/ml, zole com ASAP 300 µg/ml, zole com ASAP 400 µg/ml, zole com ASAP 500 µg/ml. A viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) (figura 2), após 3 dias de tratamento. O ASAP foi associado ao polímero policaprolactona (PCL) para a produção de um veículo fibroso pela técnica de *electrospinning* (figura 3). As fibras poliméricas foram caracterizadas por microscopia eletrônica. Os resultados estão expressos como média das absorvâncias (abs) ± desvio padrão (dv). As análises estatísticas foram realizadas por ANOVA, seguida pelo teste de Tukey (p<0,05).

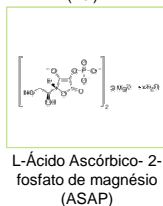
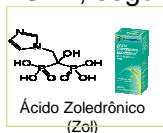


Figura 2. Método de avaliação das células após tratamentos.

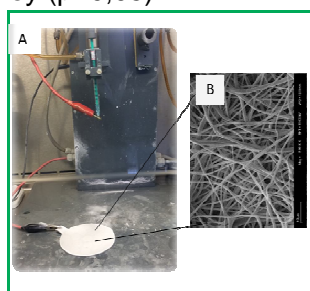


Figura 3. *Electrospinning* utilizado para produzir os biomateriais nanoestruturados (A) microscopia eletrônica de varredura (B).

Figura 1. Fármaco e composto bioativo utilizados.

RESULTADOS

Após 3 dias de tratamento, o grupo tratado apenas com zoledronato diminuiu a viabilidade significativamente (p<0,01). Todavia, na presença do ASAP houve citoproteção em todas as faixas de concentrações testadas, tendo o maior pico entre 200 e 300 µg/ml, sendo esses grupos com aumento significativo (p<0,01) na viabilidade celular quando comparado tanto ao grupo apenas Zol como ao grupo controle.

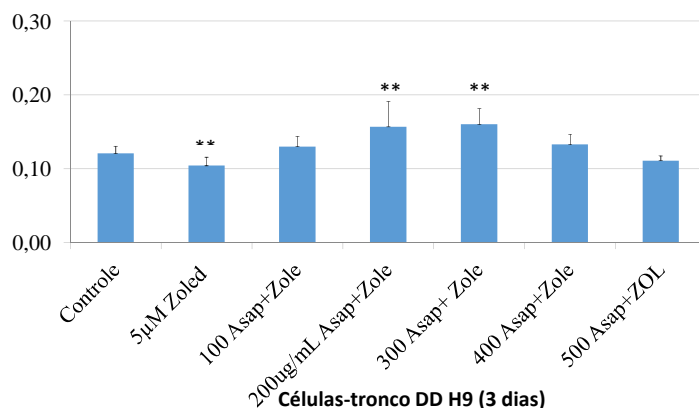


Figura 4. Viabilidade de células tratadas em diferentes concentrações. **p<0,01.

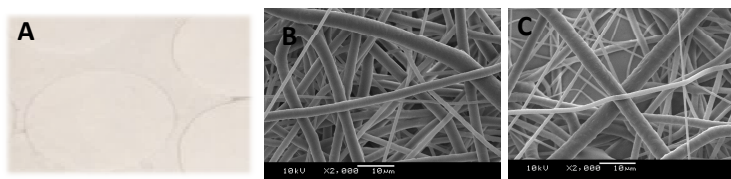


Figura 5. A- Imagem macroscópica das fibras. B- Microscopia de varredura apenas PCL. C- Microscopia de varredura PCL com ASAP.

RESULTADOS

A média e o desvio padrão dos grupos foram: controle 0,12 ± 0,01, zole 5 µM 0,10 ± 0,01, zole com ASAP 100 µg/ml 0,13 ± 0,01, zole com ASAP 200 µg/ml 0,16 ± 0,03, zole com ASAP 300 µg/ml 0,16 ± 0,02, zole com ASAP 400 µg/ml 0,13 ± 0,01, zole com ASAP 500 µg/ml 0,11 ± 0,01.

CONCLUSÃO

O composto ASAP protegeu da citotoxicidade do fármaco em todas as concentrações, tendo seu melhor pico de dose-resposta entre 200 e 300 µg/ml. Ademais, foi possível produzir fibras com o composto bioativo, que ainda precisam ser aprimoradas. O composto bioativo se mostrou promissor para estudos de prevenção da osteonecrose.

REFERÊNCIAS

Lungu AE, Lazar MA, Tonea A, Rotaru H, Roman RC, Badea ME. Observational study of the bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *Clujul Medical*. 2018;91(2):209-215. doi:10.15386/cjmed-838.
Pittman K, Antill YC, Goldrick A, Go J, de Boer RH. Denosumab: Prevenção e tratamento da hipocalcemia, osteonecrose da mandíbula e fraturas atípicas. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017; 13 : 266-276.

Apoio financeiro:



Instituto de Pesquisa em Células-Tronco