

EFEITOS DE NANOPARTÍCULAS DE SELÊNIO EM CÉLULAS DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Danielle Silva Araújo¹, Rita de Cássia Moura da Cruz², Flávia Vitória Pereira de Moura³, Francisco Douglas Dias Barros⁴, Maria Jucielma Araújo Luz⁵, Pâmella Laysa de Moura Cruz⁶

¹Universidade Federal do Piauí, (danny.12.2012@hotmail.com)

²Universidade Federal do Piauí, (ritamoura.96@gmail.com)

³Universidade Federal do Piauí, (flavitoriam@hotmail.com)

⁴Universidade Federal do Piauí, (douglasdias13.dd@gmail.com)

⁵Universidade Federal do Piauí, (jucielmaluz@gmail.com)

⁶Universidade Federal Rural de Pernambuco, (pamellalaysa2015@gmail.com)

Resumo

Objetivo: buscar na literatura atualizações e informações sobre os efeitos das nanopartículas de selênio (SeNP) nas células tumorais do câncer do colo do útero. **Método:** Revisão integrativa da literatura com a seguinte pergunta norteadora: “Quais os efeitos das nanopartículas de selênio nas células do câncer de colo do útero?”. A coleta de dados foi realizada nas bases de dados PubMed e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) tendo como critérios de inclusão os artigos originais disponíveis na íntegra, *on-line*, com abordagem qualitativa ou quantitativa, em idiomas português e inglês com publicação no período de 2017 a 2021, a partir dos descritores “*selenium nanoparticles*” AND “*cervical cancer cell*”. Os critérios de exclusão usados foram: artigos de revisão, capítulos de livro, relatos de experiência e artigos publicados fora do corte temporal estabelecido e que não abordasse a temática pretendida. **Resultados:** Estudos mostraram que as SeNP, associadas com ácido fólico, ácido arginilglicilaspártico e como carreadoras de fármacos anticâncer, possuem alta estabilidade e uniformidade de tamanho, alta atividade citotóxica, atividade anti-angiogênica, inibição da invasão das células HeLa devido a redução da migração celular e proliferação clonogênica, promoção da apoptose dessas células pela via mitocondrial e com o complexo formado com os fármacos apresentou capacidade de acúmulo no local específico do tumor contribuindo para uma maior efeito antitumoral. **Conclusão:** Os resultados sobre os efeitos das SeNP em células do câncer do colo do útero se mostraram positivos e promissores em estudos *in vivo* e *in vitro*, se configurando como um ótimo candidato na terapia desse tipo de câncer, entretanto, ressalta-se a necessidade de mais estudos para que suas ações sejam melhores elucidadas.

Palavras-chave: Nanopartículas de Selênio; Câncer do Colo do Útero; Terapêutica.

Área Temática: Inovações e Tecnologias na Biologia Celular.

Modalidade: Resumo expandido

1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é uma importante causa da mortalidade feminina em todo o mundo, este se desenvolve a partir da presença de lesões no colo do útero localizado no fundo da vagina. Segundo a Organização Mundial de Saúde, sua ocorrência é maior em países desenvolvidos sendo juntamente com o de mama os que mais acometem as mulheres em todo mundo, todos os anos são notificados cerca de 500 mil novos com aproximadamente 230 mil óbitos, apesar de ser um dos tipos de câncer que apresenta maiores chances de tratamento e cura quando feito o diagnóstico precoce (BRITO-SILVA et al., 2014; SOARES et al., 2018).

Os principais fatores de risco associados ao câncer cervical são divididos em grupos: aqueles documentados experimentalmente, incluindo fatores imunológicos, fatores genéticos, uso por muito tempo de contraceptivos, tabagismo, o segundo grupo trata-se dos fatores epidemiológicos como atividade sexual com início precoce, vários parceiros, baixa renda e escolaridade, histórico de infecções sexualmente transmissíveis (SOARES et al., 2018; BRUNI et al., 2019).

A nanotecnologia, estratégia atual que consiste na manipulação de sistemas, materiais e dispositivos pelo processo de funcionalização com biomoléculas específicas em tamanho nanométrico (1 a 100 nm), as nanopartículas (NP), produzidas por vários materiais e que podem ser encontradas em 0D, 1D, 2D ou 3D dependendo de suas formas, estas possuem a possibilidade de aplicação em diferentes áreas como a indústria de tecnologia alimentícia ou a área médica (LOPES; TORRES, 2019; OLIVEIRA; LIMA, 2021).

Devido suas características de modulação de tamanho e forma, capacidade de carrear fármacos, ser sinalizador tumoral, bem como ótimo desempenho em ensaios *in vitro* e *in vivo* fazem com que as NP sejam de grande importância no diagnóstico e tratamento de inúmeras patologias, incluindo o câncer (LOPES; TORRES, 2019).

O diagnóstico e tratamento do câncer atualmente configuram-se como grandes desafios, por ser uma doença muitas vezes silenciosa, difícil de controlar, com métodos existentes em vários casos não eficazes, assim como os efeitos adversos que os pacientes sofrem devido a toxicidade dos fármacos administrados levam a busca por novas estratégias terapêuticas que minimizem essas desvantagens, como o uso das NP (ESTEVANATO, 2012; CANCINO; MARANGONI; ZUCOLOTTO, 2014).

Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi buscar na literatura atualizações e informações sobre os efeitos das nanopartículas de selênio (SeNP) nas células tumorais do câncer do colo do útero.

2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com a seguinte pergunta norteadora: “Quais os efeitos das nanopartículas de selênio nas células do câncer de colo do útero?”. A coleta de dados foi realizada nas bases de dados PubMed e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) tendo como critérios de inclusão os artigos originais disponíveis na íntegra, *online*, com abordagem qualitativa ou quantitativa, em idiomas português e inglês com publicação no período de 2017 a 2021, a partir dos descritores “*selenium nanoparticles*” AND “*cervical cancer cell*”. Os critérios de exclusão usados foram: artigos de revisão, capítulos de livro, relatos de experiência e artigos publicados fora do corte temporal estabelecido e que não abordasse a temática pretendida.

Foram identificados 20 estudos utilizando os descritores já mencionados anteriormente, após aplicação das estratégias de inclusão e exclusão foram selecionados 5 artigos para composição desta revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao serem administradas em quantidades recomendadas as SeNP auxiliam na luta contra certos tipos de câncer, incluindo o carcinoma cervical humano, através de sua alta capacidade pró-oxidante dentro das células tumorais induzindo a apoptose, em alguns casos mantendo essas células na fase S do ciclo celular, atuando na redução da peroxidação lipídica, dos níveis de TNF-alfa e proteína C reativa, além de inibição da metástase dessas células (MENON et al., 2018; KHURANA et al., 2019; JAY; SHAFKAT, 2017).

Na última década vários estudos tem procurado encontrar formas ecológicas, econômicas, eficientes e não tóxicas de sintetizar essas nanopartículas. O método de síntese verde se destaca pelo uso das partes de plantas para essa produção, assim como a produção a partir de microrganismos, estes são capazes de reduzir as formas naturais do selênio até formas elementares e resultando em nanopartículas de variados tamanhos, estabilidade e condutividade (RAJKUMAR et al., 2020).

Em estudo realizado por Rajkumar et al. (2020), produziu-se SeNP a partir do microorganismo (*Pseudomonas stutzeri*) usando extrato de casca de banana enriquecido de triptofano para serem testadas sua ação em células HeLa. Os resultados obtidos foram alta estabilidade e uniformidade de tamanho para essas partículas, alta atividade citotóxica mesmo em concentrações baixas, atividade anti-angiogênica, além disso, notou-se que houve uma

inibição da invasão dessas células devido a redução da migração celular e proliferação clonogênica.

A falta de direcionamento ativo é um problema presente nas SeNP, por esse motivo as mesmas devem se ligar a outras moléculas, como peptídeo de ácido arginilglicilaspártico (RGD), folato e ácido hialurônico, afim de alcançar essa capacidade de se direcionar ao tumor (XIA et al., 2020). Em pesquisa realizada por Xia et al. (2020), constatou-se que a associação do RGD-SeNP, inibiu a proliferação, invasão e migração das células HeLa, promoveu a apoptose dessas células pela via mitocontrial, além de ter apresentando alta capacidade de inibição do crescimento do tumor cervical nos testes *in vivo* com camundongos.

O uso de 1,6- α -D-glucano (CPA) foi relatado por Li et al. (2019), onde obteve-se resultados positivos através do efeito antiproliferativo significativo em células HeLa *in vitro*. Notou-se a indução da apoptose pela superprodução de espécies reativas de oxigênio (ROS), ativação da caspase e mitocôndria disfuncional, além disso, a parada na fase S foi postulada.

O uso das nanopartículas também destaca-se nos tratamentos farmacológicos pela sua atuação como carreadores conseguindo superar as dificuldades das drogas anticâncer hidrofóbicas que são: biodistribuição inespecífica, toxicidade fora do alvo, baixa solubilidade em água, efeitos tóxicos e colaterais. Em estudo postulado por Xia et al. (2018), foi utilizado SeNP adicionados com ácido fólico para carrear doxorubicina para melhorar a eficácia antitumoral desse fármaco em células HeLa do câncer do colo do útero. Os resultados demonstraram que o complexo formado pelo ácido fólico-droga-SeNP apresentou uma significativa captação celular nas células HeLa, entrando principalmente pela via endocitose mediada por clatina, além de possuir atividade inibitória da proliferação celular, estímulo de indução a apoptose, capacidade de acúmulo no local específico do tumor contribuindo para uma maior efeito antitumoral.

Ainda sobre os efeitos das SeNP como carreadora de fármacos, Bidkar, Sanpui e Ghosh (2017) encontraram resultados semelhantes aos de Xia et al. (2018) mesmo com uso de diferentes fármacos, estes usaram nanopartículas para carrear o paclitaxel (PTX) e analisar os efeitos sobre as células cancerígenas de alguns tipos de câncer, inclusive as células HeLa do câncer cervical humano. Observou-se que o complexo PTX-SeNPs induziram a parada da fase G₂ levando a apoptose, houve uma significativa ação antiproliferativa contra essas células, ao final foi elucidado que os principais fatores responsáveis pela apoptose foi a indução das espécies reativas de oxigênio com ativação das caspases.

4 CONCLUSÃO

As nanopartículas de selênio apresentaram efeitos antitumorais, anti-angiogênicos, altamente citotóxicos, de promoção de inibição da invasão e proliferação de células do câncer do colo do útero em estudos *in vivo* e *in vitro*. Esses resultados são positivos e promissores tornando o uso das SeNP, associadas com outros compostos e como carreadores de fármacos anticâncer, um ótimo candidato na terapia do carcinoma cervical humano, entretanto, ressalta-se a necessidade de mais estudos para que suas ações sejam melhores elucidadas.

REFERÊNCIAS

BIDKAR, A.P.; SANPUI, P.; GHOSH, S.S. Efficient induction of apoptosis in cancer cells by paclitaxel-loaded selenium nanoparticles. **Nanomedicine (Lond)**, v. 12, n. 21, p. 2641-2651, 2017.

BRITO-SILVA, K. et al. Integralidade no cuidado ao câncer do colo do útero: avaliação do acesso. **Rev Saúde Pública**, v. 48, n. 2, p. 240-248, 2014.

BRUNI, L. et al. **ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World**. Summary Report 17 June 2019.

CANCINO, J.; MARANGONI, V.S.; ZUCOLLOTO, V. Nanotecnologia em medicina: aspectos fundamentais e principais preocupações. **Quím. Nova**, v. 37, n. 3, p. 521-526, 2014.

ESTEVANATO, L.L.C. **Nanocápsulas magnéticas de Selol para tratamento do câncer de mama experimental: avaliação in vitro e in vivo**. p. 137. Tese (Doutorado em Patologia Molecular) – Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

JAY, V., SHAFKAT, R. Antioxidant activity and green synthesis of selenium nanoparticles using *Allium sativum* extract. **Int J Phytomedicine**, v. 9, n. 634-641, 2017.

KHURANA, A. et al. Therapeutic applications of selenium nanoparticles. **Biomed Pharmacother**, v. 111, p. 802-812, 2019.

LI, H.; LIU, D.; LI, S.; XUE, C. Synthesis and cytotoxicity of selenium nanoparticles stabilized by α -D-glucan from *Castanea mollissima* Blume. **Int J Biol Macromol**, v. 129, p. 818-826, 2019.

LOPES, J.C.; TORRES, M.L.P. Utilização de Nanopartículas no Tratamento do Câncer: Aspectos Gerais, Mecanismos de Ação Antineoplásicos e Aplicabilidades Tumorais. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 4, e-13400, p. 1-11, 2019.

MENON, S. et al. Selenium nanoparticles: a potent chemotherapeutic agent and an elucidation of its mechanism. **Colloids Surf B**, v.170, p. 280-292, 2018.

OLIVEIRA, A.M.B.; LIMA, B.S.S. Nanomedicina: Aplicações No Diagnóstico E Tratamento Do Câncer. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 12, n. 1, 84-101, 2021.

RAJKUMAR, K. et al. Selenium Nanoparticles Synthesized Using *Pseudomonas stutzeri* (MH191156) Show Antiproliferative and Anti-angiogenic Activity Against Cervical Cancer Cells. **Int J Nanomedicine.**, v. 15, p. 4523-4540, 2020.

SOARES, A.M.S. et al. Fatores de risco para câncer de colo uterino em mulheres com HPV: uma revisão bibliográfica. **Temas em Saúde**, p. 76-89, 2018. Disponível em: <https://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2018/10/fip201805.pdf>. Acesso em: 19 Jun. 2021.

XIA, Y. et al. Delivery of Doxorubicin for Human Cervical Carcinoma Targeting Therapy by Folic Acid-Modified Selenium Nanoparticles. **Int J Mol Sci.**, v. 19, n. 11, 3582, 2018.

XIA, Y. et al. Functionalized selenium nanoparticles for targeted siRNA delivery silence Derlin1 and promote antitumor efficacy against cervical cancer. **Drug Deliv.**, v. 27, n.1, p. 15-25, 2020.