

Investigação do efeito biológico usando sistemas do tipo *nanogate* baseados em MCM-41 com diferentes morfologias e pilar[5]areno

Aline F. M. da Silva (PQ)¹, Nathalia M. da Costa (PQ)², Tamires S. Fernandes (PQ)¹, Isabela A. A. Bessa (PG)¹, Dayenny L. D. Leite (PG)¹, Carlos Alberto Senna (PQ)³, Matheus L. C. da Silva (PG)⁴, Vanessa Nascimento (PQ)¹, Antonio Palumbo Jr (PQ)⁴, Braulio S. Archanjo (PQ)³, Luis Felipe R. Pinto (PQ)², Thiago C. dos Santos (PQ)⁵, Célia M. Ronconi (PQ)¹

alines@id.uff.br ; cmronconi@id.uff.br

¹Instituto de Química, UFF; ²Instituto Nacional do Câncer (INCA); ³Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro); ⁴Instituto de Ciências Biomédicas, UFRJ; ⁵Instituto de Química, UFRJ

Palavras Chave: Nanopartículas de Sílica, MCM-41, Nanobastão, Nanoesfera, Nanogate, Sistemas Drug Delivery

Introdução

Nanobastões de sílica mesoporosa têm revelado maior captação celular que nanoesferas, indicando maior potencial para o desenvolvimento de sistemas *drug delivery*.¹ Neste trabalho são apresentados dois sistemas de liberação do tipo *nanogate*, com morfologia esférica e de bastão, utilizando-se N-metilimidazólio-pilar[5]areno (MIP5⁺) como tampa, devido ao amplo espectro de atividades biológicas do seu grupamento imidazol. Estudos de liberação de doxorubicina (DOX) e análise comparativa do efeito das diferentes morfologias na penetração celular são apresentados.

Resultados e Discussão

O pilarareno catiônico foi sintetizado de acordo com procedimento reportado na literatura² e usado para interagir eletrostaticamente com os reservatórios carregados negativamente de sílica mesoporosa esférica (96.0 ± 1.0 nm, Figura 1a) e em bastão (391.0 ± 0.2 nm de comprimento e 219 nm de largura, Figura 1b), obtidos pelo controle da razão molar entre os reagentes e o pH do meio.^{3,4}

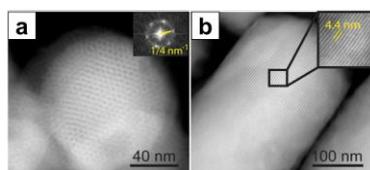


Figura 1. Imagens de STEM dos dispositivos funcionalizados para (a) esfera e (b) bastão.

A superfície dos reservatórios foi funcionalizada com grupos carboxipropil e os nanocanais formados foram usados para o armazenamento de DOX e fechados com o macrociclo pilarareno. Os reservatórios funcionalizados apresentam, respectivamente, área específica BET e volume de poros de $632 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ e $0,51 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ para a esfera e de $645 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ e $0,37 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ para o bastão. Após carregamento, esses valores foram reduzidos para $248 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ e $0,36 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ para a esfera, e $250 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ e $0,21 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ para o bastão, indicando a obstrução dos poros pelas moléculas de DOX. Os dispositivos são ativados em condições ácidas ($\text{pH} = 4,5$), com a protonação dos grupos carboxipropil, que desfaz as interações eletrostáticas entre o XVII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química -Regional Rio de Janeiro (XVIIERSBQ-Rio)

reservatório e a tampa, liberando o fármaco nas porcentagens de 24,2% para a esfera e 20,3% para o bastão, após 33 h de experimento. Em condições fisiológicas ($\text{pH} = 7,4$), não se observa vazamento da DOX no mesmo período, demonstrando a eficiência no funcionamento do dispositivo. Estudos in vitro, comparando o efeito das diferentes morfologias nos efeitos citotóxicos e de internalização com células de adenocarcinoma de mama humano, revelaram que os dispositivos carregados apresentam citotoxicidade relativa à presença da DOX. Contudo, o dispositivo com morfologia de bastão resulta em maior decréscimo na viabilidade celular e permite que a DOX atinja o núcleo das células com maior eficácia (Figuras 2a e 2b), além de ser menos tóxico para células endometriais saudáveis que a DOX livre.

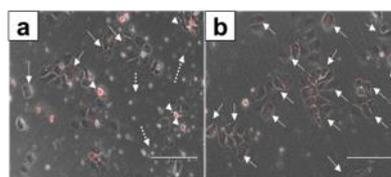


Figura 2. Imagens mescladas de internalização (células MCF-7 + DOX) por microscopia confocal após 24 h, usando (a) esfera e (b) bastão. As setas indicam o núcleo, as pontas de seta indicam a região perinuclear e as setas pontilhadas indicam estruturas no sobrenadante.

Conclusões

Os dois sistemas obtidos foram eficientes em liberar a DOX em meio ácido. Estudos in vitro mostraram que o dispositivo em bastão apresenta maior citotoxicidade e internalização para células MCF-7 e menos tóxico para células saudáveis, tornando-se um potencial sistema para *drug delivery* contra o câncer.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ (Programa Redes de Pesquisa em Nanotecnologia no Estado do RJ E-26/010.000981/2019), PPGQ-UFF, LAME, LAMATE

¹ Cong, V. T. et al. *Expert Opin. Drug Discov.* **2018**, 46 (6), 1132.

² Ogoshi, T. et al. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3536.

³ Chen, W. et al. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2018**, 10, 31870.

⁴ She, L. et al. *Mater. Adv.* **2020**, 1, 3556.