

## **EFFECTO CITOTÓXICO Y PRO- APOPTÓTICO DEL COMPUESTO [6]-SHOGAOL CONTRA CÉLULAS DE CÁNCER DE VEJIGA (MB49), IN VITRO**

CYTOTOXIC AND PRO-APOPTOTIC EFFECT OF THE COMPOUND [6]-SHOGAOL AGAINST BLADDER CANCER CELLS (MB49), IN VITRO, IN VITRO

NINA, Diana G. <sup>1\*</sup>; ROBELDO, Thaiane <sup>2</sup>; ALMADA, James <sup>3</sup>; DOS SANTOS, Vitória S.<sup>3</sup>, BORRA, Ricardo <sup>2</sup>, DE FREITAS, Fernanda <sup>1</sup>

*1 Laboratorio de Inflamação e Doenças Infeciosas, Departamento de Morfologia e Patologia Universidade Federal de São Carlos. Rodovia Washington Luís, Km 235, Carlos - SP - Brasil, CEP 13565-905. (+55) (16) 3351-8325 / 3351-8326.*

*2 Laboratorio de Imunologia Aplicada, Departamento de Genética e Evolução Universidade Federal de São Carlos. Rodovia Washington Luís, Km 235, Carlos - SP - Brasil, CEP 13565-905. (+55) (16) 3351-8377.*

*3 Laboratorio de Produtos Naturais Bioativos, Departamento de Farmácia Universidade Federal de Sergipe. Avenida Governador Marcelo Déda, 13, Centro Lagarto, Lagarto - SE - Brasil, CEP 49400-000. (+55) (79) 3632-2072*

*dianagabrielaninanina@yahoo.com; tharobeldo@gmail.com; jamesalmada@hotmail.com; vitoriashevila@gmail.com; rcborra@gmail.com; feranibal@yahoo.com*

Recibido en 03 junio 2022  
Aceptado en 11 junio 2022

### **Resumen**

El cáncer de vejiga es considerado una de las neoplasias malignas más agresivas debido a su perfil de recurrencia y progresión, a pesar de la mejora en los métodos de diagnóstico y tratamiento, la tasa de mortalidad no ha presentado una tendencia de declino a nivel mundial en las últimas décadas. En esa perspectiva, la búsqueda y desenvolvimiento de alternativas terapéuticas más eficaces y seguras se ha vuelto una premisa mundial. Los fitoquímicos son considerados excelentes fuentes de principios bioactivos con potencial terapéutico. [6]-Shogaol es un compuesto fenólico extraído de la raíz del jengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) que ha presentado efectos anti-proliferativos y anti-tumorales promisorios en una amplia variedad de modelos de cánceres. Sin embargo, no se tienen registros de estudios que evalúen la actividad antitumoral del compuesto en modelos celulares de cáncer de vejiga. Por tal motivo, el objetivo de este estudio fue investigar el potencial citotóxico y pro-apoptótico in vitro de [6]-Shogaol contra células uroteliales murinas de cáncer de vejiga (MB49), con relación a fibroblastos murinos no tumorales (L929). Por medio del estudio in vitro fue evaluado el efecto citotóxico y pro-apoptótico, mediante: el análisis de la reducción de la actividad metabólica, la identificación de alteraciones en el proceso de proliferación, la determinación de eventos de apoptosis y la evaluación del potencial anti-migratorio. Con base en los resultados, se evidencio que [6]-Shogaol fue capaz de inducir efectos citotóxicos que comprometieron la viabilidad celular, exhibiendo un IC50 de 146.7  $\mu$ M para las células MB49 y de 251.2  $\mu$ M para las células L929, presentando un índice de selectividad de 1.71, además de inhibir y alterar los procesos proliferativos, presentó actividad pro-apoptótica mediada por eventos de fragmentación nuclear. Concluimos que [6]-Shogaol provoca daños citotóxicos que comprometieron la

viabilidad de las células tumorales MB49 de manera dependiente de la concentración e indicamos que es un compuesto promisorio para estudios más detallados.

Los autores deseamos agradecer a la Dra. Marcia Regina Cominetti y la Dra. Ana Carolina B. M. Martin del Laboratorio de Biología del Envejecimiento del Departamento de Gerontología de la Universidade Federal de São Carlos, por poner a disposición sus equipos y a la Dra. Heloisa S. Selistre de Araujo y a la Dra. Wanessa F. Altei del Laboratorio de Bioquímica y Biología Molecular del Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Universidade Federal de São Carlos, que proporcionaron sus equipos y el soporte técnico para la realización de los ensayos de este estudio. Finalmente, agradecemos a la Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Nível Superior (CAPES) por el apoyo financiero para la realización de este estudio.

**Palabras clave:** Cáncer de vejiga, [6]-Shogaol, Citotóxico

### Abstract

T Bladder cancer is considered one of the most aggressive malignant neoplasms due to its recurrence and progression profile. Despite the improvement in diagnostic and treatment methods, the mortality rate has not shown a declining trend worldwide in recent decades. In this perspective, the search for and development of more effective and safer therapeutic alternatives has become a worldwide premise. Phytochemicals are considered excellent sources of bioactive principles with therapeutic potential. [6]-Shogaol is a phenolic compound extracted from ginger root (*Zingiber officinale* Roscoe) that has shown promising anti-proliferative and anti-tumor effects in a wide variety of cancer models. However, there are no records of studies evaluating the antitumor activity of the compound in cellular models of bladder cancer. Therefore, the aim of this study was to investigate the *in vitro* cytotoxic and pro-apoptotic potential of [6]-Shogaol against murine urothelial bladder cancer cells (MB49) relative to non-tumorigenic murine fibroblasts (L929). The *in vitro* study evaluated the cytotoxic and pro-apoptotic effect by analyzing the reduction of metabolic activity, identification of alterations in the proliferation process, determination of apoptosis events and evaluation of the anti-migratory potential. Based on the results, it was evidenced that [6]-Shogaol was able to induce cytotoxic effects that compromised cell viability, exhibiting an IC<sub>50</sub> of 146.7  $\mu$ M for MB49 cells and 251.2  $\mu$ M for L929 cells, presenting a selectivity index of 1.71, in addition to inhibiting and altering proliferative processes, it presented pro-apoptotic activity mediated by nuclear fragmentation events. We conclude that [6]-Shogaol causes cytotoxic damage that compromised the viability of MB49 tumor cells in a concentration-dependent manner and indicate that it is a promising compound for further detailed studies.

The authors would like to thank Dr. Marcia Regina Cominetti and Dr. Ana Carolina B. M. Martin of the Laboratory of Biology of Aging, Department of Gerontology, Universidade Federal de São Carlos, for making their equipment available and Dr. Heloisa S. Selistre de Araujo and Dr. Wanessa F. Altei of the Laboratory of Biochemistry and Molecular Biology, Department of Physiological Sciences, Universidade Federal de São Carlos, who provided their equipment and technical support for the performance of the assays in this study. Finally, we thank the Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Nível Superior (CAPES) for financial support for the conduct of this study

**Key words:** Bladder cancer, [6]-Shogaol, Cytotoxic.