

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LEISHMANICIDA *IN VITRO* DE (-)-CUBEBA E DERIVADOS SEMI-SINTÉTICOS

Cleufa C. Belati(PG)¹, Rosângela da Silva(PQ)¹, Paulo M. Donato(PQ)³, Vanessa A. Royo(PG)², Vanessa A. Souza(PG)¹, Ademir A. da Silva Filho(PG)², Ana C. Pereira(PG)¹, Adriana H.C. Vinholis(PQ)¹, Wilson R. Cunha(PQ)¹, Eveline S. Costa(IC)¹, Jairo K. Bastos(PQ)², Sérgio de Albuquerque(PQ)², Márcio L.A. e Silva(PQ)¹

Email

¹Núcleo de Pesquisa em Ciências Exatas e Tecnológicas da Universidade de Franca, Av. Dr. Armando Salles Oliveira, 201, Pq. Universitário, CEP: 14404-600, Franca, SP, Brazil

²Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil

³Departamento de Química, Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil

Palavras Chave: (-)-cubebina e *L. (V.) braziliensis*

Introdução

Lignanas são produtos naturais que apresentam inúmeras propriedades biológicas, desta forma o objetivo deste trabalho foi o de avaliar a atividade *in vitro* de um grupo de substâncias naturais e semi-sintéticas derivadas da lignana cubebina contra *Leishmania braziliensis*.

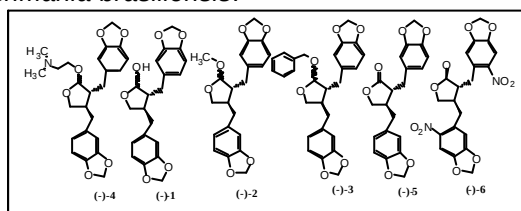


Fig. 1. Estruturas químicas dos compostos avaliados.

Material e Métodos

Os ensaios foram realizados utilizando-se meio de cultura axênico, meio M199 (Invitrogen) suplementado com 2 mM de L-glutamina (SIGMA), 10 mM de NaHCO₃ (SIGMA), 100 U/mL de penicilina (GIBCO), 100 µg/mL de estreptomicina e 5% de soro bovino fetal inativado (Invitrogen) como meio de cultivo base. Os parasitas foram inoculados no meio, e mantidos em estufa incubadora para BOD Mod 347F, FANEM em temperatura média de 22°C, e no período de crescimento exponencial dos mesmos, foram transferidos para uma microplaca de titulação de 96 poços, sendo sua concentração ajustada para 2x10⁶ formas promastigotas/mL de meio de cultivo.

Resultados e Discussão

(-)-Cubebina (**1**) foi isolada do extrato etanólico bruto de sementes de *Piper cubeba*. Os compostos **2**, **3**, **4**, **5** foram obtidos pelo tratamento de cubebina com NaH/CH₃I, NaH/BnBr, NaH/(CH₃)₂NCH₂Cl e PCC, respectivamente. O composto **6** foi obtido pela reação de **5** com HNO₃. O resultado da avaliação *in vitro* destas substâncias contra as formas promastigotas de *Leishmania (Viannia) braziliensis* é apresentado na **tabela 1**. Nas concentrações avaliadas, pode-se observar que apenas uma das substâncias apresentou valor destacado de IC₅₀.

Tabela 1. Avaliação leishmanicida *in vitro* dos compostos **1-6** sobre as formas promastigotas de *L.V.braziliensis*.

substâncias	Conc (mM) x% de Lise (± SD)			IC ₅₀
1	10,8 ± 1,3	16,4 ± 5,9	25,8 ± 5,0	1.981,0
2	16,1 ± 6,3	14,2 ± 5,2	22,5 ± 2,0	2,86 x 10 ⁵
3	15,9 ± 1,2	28,5 ± 4,5	25,4 ± 0,8	12.473,0
4	15,2 ± 5,8	16,4 ± 7,2	24,4 ± 3,9	21.066,0
5	12,5 ± 1,1	21,9 ± 2,5	30,6 ± 0	885,0
6	15,5 ± 4,8	18,6 ± 2,7	21,7 ± 1,8	7,27 x 10 ⁵

Da mesma forma que encontrado para o *Trypanosoma cruzi*¹ a substância **5** foi a que apresentou o melhor resultado sobre *L. (V.) braziliensis* das lignanas avaliadas, o que demonstra, modestamente certa afinidade desse tipo de estrutura sobre as formas evolutivas presentes na família Trypanosomatidae. Por ser um trabalho inédito com esta classe de substâncias não há dados na literatura a fim de se comparar os resultados obtidos.

Conclusões

Apesar dos resultados de ação antileishmania ter sido insatisfatórios houve um indicativo de qual esqueleto químico dessas lignanas é mais adequado para se prosseguir os estudos visando a obtenção de compostos que possam ser usados no tratamento dessa doença assim como está sendo feito para o tratamento da Doença de Chagas transmitida pelo *Trypanosoma cruzi*¹

Agradecimentos

Apoio FAPESP

¹De Souza, V. A.; Da Silva, R.; Pereira, A. C.; et Royo, V. ^a; Saraiva, J.; Montanheiro, M.; De Souza, G. H.; Da Silva Filho, A. A.; Grando, M. D.; Donato, P. M.; Bastos, J. K.; Albuquerque, S.; Silva, M. L. A. *Bioorg. Méd. Chem. Lett.* **2005**, 15, (2), 303.