

Efeito imunomodulatório de flavonóides metoxilados isolados de duas espécies de *Chromolaena*: relação estrutura-atividade.

Silvia H. Taleb-Contini (PQ), Alexandre Kanashiro (PG), Luciana M. Kabeya (PG), Ana Cristina M. Polizello (TC), Yara M. Lucisano-Valim (PQ), Dionéia C. R. de Oliveira (PQ)*

Departamento de Física e Química, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, USP, Av. do Café, s/n, 14040-903 drolivei@fcrp.usp.br

Palavras Chave: Quimioluminescência-dependente de luminol, flavonóides, neutrófilos.

Introdução

Durante um processo inflamatório, Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) produzidas por leucócitos Polimorfonucleares (LPMNs), ou neutrófilos, desempenham uma importante função na defesa do organismo contra diversos microorganismos invasores. Este mecanismo dependente de oxigênio é conhecido como “burst” oxidativo. No entanto, quando produzidas de forma excessiva, as EROs podem provocar danos em diversos órgãos e tecidos, como observado nas doenças inflamatórias auto-imunes e crônicas¹. Atualmente, muitos grupos de pesquisa vêm buscando novas moléculas que modulem a produção de EROs derivadas de LPMNs ativadas².

No presente trabalho, nosso grupo investigou o efeito de flavonóides metoxilados isolados de *Chromolaena hirsuta* e *C. squalida* no metabolismo oxidativo de LPMNs através de ensaio de quimioluminescência (QL)-dependente de luminol³. Em adição, estabelecemos a importância da presença de grupos metoxilas na atividade imunomodulatória da molécula dos flavonóides.

Resultados e Discussão

Os flavonóides investigados foram: 6-hidroxluteolina 7,3'-dimetil éter (**1**), quercetina 3-metil éter (**2**), quercetagina 3,6,3'-trimetil éter (**3**) (jaceidina), quercetagina 3,6,7,3'-tetrametil éter (**4**) (crysosplenetina), and quercetagina 3,6-dimetil éter (axillarina) (**5**) (Figura 1).

Brevemente, o ensaio foi promovido utilizando-se alíquotas de 1×10^6 LPMNs isolados de sangue periférico de coelhos New Zealand fêmeas, pré-incubados com luminol (concentração final de 160 $\mu\text{mol/L}$) e flavonóides (estocados em DMSO) ou DMSO (controle). A reação foi iniciada após a adição de 1.0 mg de Zymosan opsonizado com soro normal de coelho. A QL produzida foi detectada em luminômetro Autolumat LB953 (EG&G Berthold), durante o período de 10 minutos à 37°C. Os efeitos imunomodulatórios dos flavonóides estudados foram

29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

avaliados através do cálculo da IC₅₀ (concentração capaz de inibir 50% da produção de QL do controle).

Nossos resultados demonstram que todos flavonóides avaliados inibiram a produção de EROs derivadas de LPMNs de uma maneira dependente da dose e estrutura química. A sequência crescente da atividade inibitória no modelo estudado foi: **1** = **3** > **2** > **5** > **4**.

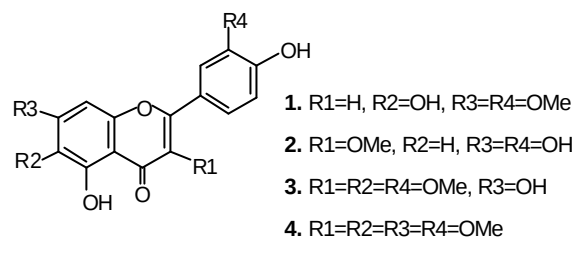


Figura 1: Estruturas químicas dos flavonóides isolados de *C. hirsuta* (compostos 1-5) e *C. squalida* (composto 5).

Conclusões

No presente trabalho, observamos que a presença ou a substituição de grupos metoxila e/ou hidroxila na estrutura química de uma molécula de flavonóide, dependendo do número e posição, podem aumentar ou diminuir a atividade imunomodulatória da mesma no modelo estudado. Nossos resultados sugerem ainda que os flavonóides isolados de *C. hirsuta* ou *C. squalida* apresentam um potencial efeito antiinflamatório.

Agradecimentos

Conselho Nacional de desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq e Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP.

¹ Babior, B.M. *Am. J. Med.* **2000**, 109, 33.

² Kanashiro, A.; Kabeya, L.M.; Polizello, A.C.M.; Lopes, N.P.; Lopes, J.L.C.; Lucisano-Valim, Y.M., *Phytother. Res.* **2004**, 18, 61.

³ Tabeb-Contini, S.; Kanashiro, A.; Kabeya, L.M.; Lucisano-Valim, Y.M.; Oliveira, D.C.R. *Phytother Res.*, submetido (manuscript number: PTR-06-0050).