

Ação de chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído e da 2,4,6-trimetoxiacetofenona em células de melanoma (B16-F10).

Louise Domeneghini Chiaradia (PG)^{1*}; Andréia L. F. Navarini (PG)²; Maria Cláudia Santos Silva (PQ)³; Paulo César Leal (PG)¹; Tânia Beatriz Creczynski-Pasa (PQ)²; Ricardo José Nunes (PQ)¹; Rosendo Augusto Yunes (PQ)¹. **louisedc@gmail.com.*

¹Depto de Química; ²Depto de Ciências Farmacêuticas; ³Depto de Análises Clínicas. UFSC, Florianópolis-SC.

Palavras Chave: chalconas, síntese, melanoma, câncer.

Introdução

Chalconas são precursores de flavonóides nas plantas, encontrando-se amplamente distribuídas no reino vegetal. Possuem grande interesse químico e farmacológico, pois têm apresentado propriedades antiinflamatórias e antitumorais.^{1,2,3,4} O câncer é a segunda maior causa de morte no Brasil, com estimativa de 141 mil óbitos em 2004.⁵ O melanoma é uma neoplasia maligna originada a partir dos melanócitos, sendo a principal causa de morte por doença de pele, o qual caracteriza-se pela alta capacidade de infiltração no sistema nervoso central (SNC).⁶ Assim, nosso objetivo neste estudo foi verificar a sensibilidade de células de melanoma (B16-F10) frente à chalconas sintéticas, avaliando-se o efeito citotóxico.

Resultados e Discussão

Sintetizaram-se duas séries de chalconas a partir da reação de condensação aldólica entre o 3,4-metilenodioxibenzaldeído e as acetofenonas correspondentes (**S1**), e entre a 2,4,6-trimetoxiacetofenona e os aldeídos correspondentes (**S2**), em meio básico (KOH 50%), metanol como solvente, sob agitação magnética por 24 horas, à temperatura ambiente (Figura 1). Obtiveram-se bons rendimentos (Tabela 1) e as estruturas foram identificadas por IV, RMN de ¹H e de ¹³C.

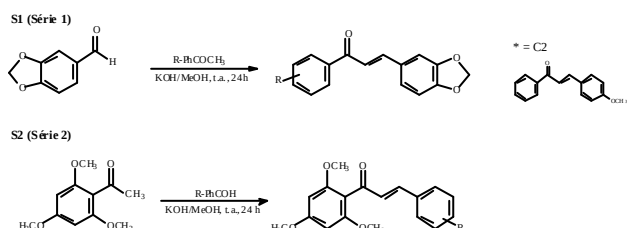


Figura 1. Síntese das chalconas.

Todas as chalconas foram avaliadas *in vitro* em cultura de células B16-F10 de melanoma murino, e as porcentagens de células vivas calculadas após incubação destas por 24 horas na concentração de 100 µM, em triplicata. A viabilidade celular foi avaliada pelo método do MTT e calculada em relação ao grupo não tratado (controle). Foram selecionadas oito estruturas que apresentaram atividade citotóxica significativa nas células B16-F10 para a construção das curvas 'dose x resposta', em três experimentos independentes, em concentrações crescentes (5 a

150 µM). Essas chalconas também foram avaliadas quanto à citotoxicidade em células vero (não cancerosas).

Tabela1. Rendimento das reações (%), porcentagem de células vivas da linhagem B16-F10 e VERO após tratamento com as chalconas.

C	R	Rend (%)	% cél vivas B16-F10	% cél vivas VERO
S1 (série do 3,4-metilenodioxibenzaldeído)				
C1	H	67	52	68
C2	*	74	23	45
C3	4-Br	76	59	nd
C4	4-NO ₂	50	87	nd
C5	2,5-OCH ₃	74	60	nd
C6	2-OH	62	78	nd
C7	3-OCH ₃ -2-OH	47	36	52
C8	4-OCH ₃	77	86	nd
C9	3,4-OCH ₃	72	89	nd
C10	3-NO ₂	40	86	nd
C11	3,4,5-OCH ₃	88	75	nd
S2 (série da 2,4,6-trimetoxiacetofenona)				
C1	3-NO ₂	43	28	28
C2	3,4-Cl ₂	89	10	23
C3	-OCH ₂ O-	78	94	nd
C4	4-OCH ₃	84	81	nd
C5	2,6-Cl ₂	63	82	nd
C6	2-naftil	88	72	nd
C7	4-butoxi	92	84	nd
C8	1-naftil	97	91	nd
C9	2-Cl	80	26	36
C10	2-NO ₂	60	78	nd
C11	4-NO ₂	79	83	nd
C12	4-N(CH ₃) ₂	53	98	nd
C13	4-Cl	94	65	55
C35	3-Cl	91	7	23

nd=não determinado.

Conclusões

Os resultados sugerem que dentre as 24 chalconas testadas, C1, C2 e C7 da S1 e C1, C2, C9, C13 e C35 da S2 apresentaram efeito citotóxico para as células de melanoma, quando comparadas ao controle. Pretende-se prosseguir com estudos de investigação dos mecanismos de ação anti-melanoma apenas com as chalconas C2 e C7 (S1) e C2, C9 e C35 (S2), pois as demais apresentaram toxicidade em células vero na mesma proporção em que apresentaram citotoxicidade nas B16-F10.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPESC e QMC-UFSC. _____

¹ Dimmock, J. R.; *et al. Curr Med Chem*, **1999**, 6, 1125-1149.

² Ni, L.; *et al. Expert Opinion Ther. Patents*, **2004**, 14 (12), 1669-1691.

³ Nielsen, S. F.; *et al. J. B. J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 4819-4832.

⁴ Anto, R. J.; *et al. J. B. Cancer Letters*. **1995**, 97, 33-37.

⁵ Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/situacao>>. Em 25/01/2006.

⁶ Ewend, M. G.; *et al. Sem. Surgical Oncology*. **1996**, 12 (6), 429-435.