

Inibição da Topoisomerase II a humana por γ -hidroxiferruginina A, um antranoide prenilado isolado do látex de *Vismia guianensis* (Aubl.) Choisy.

Antônio Cláudio da Silva Lins¹ (PG), Wylly Araújo de Oliveira³ (PG), Creusioni Figueredo dos Santos³ (PQ), José Maria Barbosa-Filho¹ (PQ), Sócrates Golzio¹ (PG), Maria de Fátima Agra¹ (PQ), Celso de Amorim Câmara⁴ (PQ), Tania Maria Sarmento da Silva² (PQ). sarmento@pq.cnpq.br

1 - Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, UFPB, Caixa Postal 5009, CEP 58051-970, João Pessoa, Paraíba. 2 – Núcleo Complexo Produtivo de Saúde, IMS-CAT-UFBA, Av. Olívia Flores, 3000, Candeias, CEP 45055-090, Vitória da Conquista, BA, Brazil. 3 - Departamento de Biologia Molecular/ LEBIM / Universidade Federal da Paraíba. 4- Departamento de Química-Universidade Federal Rural de Pernambuco, CEP 52171900.

Palavras *Vismia*, Látex, γ -hidroxiferruginina A, Topoisomerase II

Introdução

Vismia Guianensis (Aubl.) Choisy (Clusiaceae) é uma árvore nativa da América tropical, ocorrendo na Colômbia, Venezuela, Guiana e Brasil¹. A resina (látex) é utilizada popularmente como purgativa e no tratamento de doenças da pele². A DNA topoisomerase II- α (Topo II) é essencial para divisão e proliferação celular³. Tumores com alta proliferação celular expressam esta enzima de 25-300 vezes mais que em células normais, sugerindo que a topoisomerase II é um bom alvo para a descoberta de novas drogas com ação anticâncer³. Recentemente, no Brasil, muitos compostos naturais e derivados tem mostrado atividade nas enzimas Topoisomerasas^{5,6}. Este trabalho tem por objetivo isolar os constituintes químicos do látex de *Vismia guianensis* e verificar a atividade do extrato bruto do látex e do composto isolado sobre a enzima Topo II

Resultados e Discussão

O látex (7,0 g) de *Vismia guianensis* (Aubl.) Choisy foi coletado em João Pessoa, Paraíba e solubilizado com CHCl₃: MeOH (1:1), fornecendo 6,5 do extrato bruto. O extrato foi submetido a cromatografia com Sephadex LH-20 e CHCl₃: MeOH (1:1) e forneceu 3,5 g de uma substância cor de ferrugem, Pf=86,6-87,9°C, e uma mistura de ésteres graxos. Após a análise dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C, a substancia foi identificada como γ -hidroxiferruginina A. O extrato bruto do látex e a γ -hidroxiferruginina A foram ensaiados frente à topoisomerase II- α humana. A avaliação da inibição da atividade da DNA-topoisomerase foi realizada através do ensaio de relaxamento do DNA pBR322. O experimento foi realizado com duas unidades de topoisomerase II- α , para 0,152 μ g de Plasmídeo pBR322 (INVITROGEN), por incubação (37°C/40 min.) em tampão tris, 15,0 mM, pH=7,1, em quatro concentrações variando de 20–80 μ M para a γ -hidroxiferruginina A e 200 μ g/mL para o extrato bruto. Logo após, a solução final da reação (10 μ L), foi aplicada em gel de agarose (1%). Após a corrida da eletroforese, a revelação foi

realizada utilizando-se brometo de etídio (5mg/mL) por 30 minutos e, em seguida o gel foi lavado com H₂O, levado ao transiluminador e fotografado. O controle positivo utilizado foi a etoposida (100 μ M). Os resultados mostraram que tanto o extrato bruto como a γ -hidroxiferruginina A em todas as concentrações utilizadas inibiram a enzima topoisomerase II- α .

Conclusões

Do látex de *Vismia guianensis* foi isolado somente uma substância, a γ -hidroxiferruginina A, compreendendo mais de 50% em peso do látex e uma mistura de ésteres graxos. Este é o primeiro relato do isolamento da γ -hidroxiferruginina A nesta espécie vegetal. Tanto o extrato bruto como a γ -hidroxiferruginina A inibiram a DNA-topoisomerase II- α , sendo, portanto, o látex bastante promissor para posteriores estudos terapêuticos.

Agradecimentos

FAPESQ/MS/CNPQ, CAPES

¹Pio Corrêa, M. Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas. Ministério da Agricultura, **1926**, Rio de Janeiro, 1o vol., 500.

²Ewan, J. Synopsis of the South american species of *Vismia* (Guttiferae). *Bull. of the Unit. States Nat. Mus.* **1962**, *35*, 293.

³Heck, M. M.; Earnshaw, W. C. *J. Cell Biol.* **1986**, *103*, 2569.

⁴Cunha, A. S.; Lima, E. L. S.; Pinto, A. C.; Esteves-Souza, A.;

⁵Echevarria, A. Câmara, C. A.; Vargas, M. D.; Torres, J. C. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2006**, *17*, 439.

⁶Grynberg, N. F.; Carvalho, M. G.; Velandia, J. R.; Oliveira, M. C.; Moreira, I. C.; Braz-Filho, R.; Echevarria, A. *Braz. J. Méd. Biol. Res.* **2002**, *35*, 819.