

Síntese e Avaliação da Citotoxicidade de Tiofenos-5-alkil-2-(amino-substituídos).

Rayssa M. D. da Cruz¹ (IC), Fabiana O. S. Gomes² (PG), Maria do Carmo A. de Lima² (PQ), Ivan da R. Pitta² (PQ), Suely L. Galdino² (PQ), Valéria R. A. Pereira³ (PQ), Rodrigo S. A. de Araújo¹ (IC), Jaismary G. B. de Oliveira¹ (IC), Frederico F. Ribeiro¹ (IC), Artur F. S. Barbosa² (PG), Francisco Jaime B. Mendonça Junior^{1,2*} (PQ). franciscojaime@pq.cnpq.br

1-Centro de Ciências Biológicas e Sociais Aplicadas, UEPB, Rua Neusa de Sousa Sales s/n, 58.058-420, Mangabeira - João Pessoa/PB 2-Laboratório de Síntese e Planejamento de Fármacos, Departamento de Antibióticos, UFPE 3-Laboratório de Imunoparasitologia – LIMP, Departamento de Imunologia, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – CpqAM/FIOCRUZ, Recife-PE.

Palavras Chave: 2-aminotiofeno, citotoxicidade, timidina tritiada.

Introdução

Ensaio de citotoxicidade são testes *in vitro*, que consistem em colocar um determinado material ou substância (fármaco) direta ou indiretamente em contato com uma cultura de células de mamíferos, verificando-se posteriormente as alterações celulares ocorridas. Essas alterações podem acontecer por diferentes mecanismos, entre os quais a incorporação de corantes vitais, substâncias radioativas ou ainda inibição da formação de colônias celulares¹⁻². O método empregado nesse trabalho foi o teste de incorporação de ³H-timidina, o qual mede a viabilidade celular, através da síntese de DNA. O objetivo do presente estudo foi avaliar, através dos testes de incorporação de ³H-timidina, a citotoxicidade de derivados 2-(amino-substituídos)-5-alkil-tiofenos, que apresentaram importantes atividades antichagásicas³.

Resultados e Discussão

Oito novos derivados 2-(amino-substituídos)-5-alkil-tiofenos (FM08, FM10, FM11, FM12, FM13, FM14, FM17, 5TIO1) (Figura 1) foram sintetizados, caracterizados e avaliados quanto a suas atividades anti-*T. cruzi*. Alguns desses derivados apresentaram valores de IC₅₀ inferiores a 0,5µg/ml³.

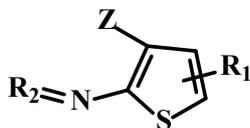


Figura 1. Estrutura geral dos 2-(amino-substituídos)-5-alkil-tiofenos.

Os ensaios de citotoxicidade foram realizado em duplicata, utilizando meios de cultura contendo células esplênicas de camundongos BALB/c (isogênicos). As células foram incubadas com os compostos em sete diferentes concentrações (200, 100, 50, 25, 10, 1 e 0,1 µg/ml) contendo ³H-timidina (1µCi/poço). Após 24h de incubação, a captação de ³H-timidina foi determinada com auxílio de um contador de beta cintilação. O percentual de citotoxicidade foi determinado comparando-se a porcentagem de incorporação de ³H-timidina nos

poços tratados em relação aos poços não tratados (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados dos testes de citotoxicidade em células esplênicas de camundongos BALB/c.

Compostos	Citotox. ^a	Compostos	Citotox. ^a
FM 08	1	FM 13	1
FM 10	1	FM 14	1
FM 11	1	FM 17	1
FM 12	1	5TIO1	
Nifurtimox	1	Benzonidazol	25

^a Os valores em µg/ml correspondem a maior concentração testada em que as células não apresentaram citotoxicidade.

As concentrações atóxicas foram definidas como àquelas que causaram uma redução na incorporação de ³H-timidina abaixo de 30% em relação ao controle negativo.

Conclusões

De acordo com os resultados obtidos, pôde-se verificar que os novos compostos apresentam toxicidade comparável a droga referência nifurtimox, com valor de 1µg/ml. Esses resultados demonstram também que os testes com culturas celulares (*in vitro*) podem e devem ser utilizados para avaliar a viabilidade da realização de ensaios *in vivo*, sobretudo quando se deseja mensurar a maior dose máxima tolerável por um organismo vivo.

Agradecimentos

Ao PIBIC/CNPq/UEPB, ao Programa de Incentivo à Pós-Graduação e Pesquisa/UEPB e ao CNPq pelo suporte financeiro e bolsas concedidas.

¹ Guess, W. L.; Rosenbluth, S. A.; Schmidt, B.; Autian, J. J. *Pharm Sci*, 1965, 54, 1545.

² Rogero, S. O.; Higa, O. Z.; Saiki, M.; Correa, O. V.; Costa, I. *Toxicology in Vitro*, 2000, 14 (6), 497.

³ Material submetido a *Bioorganic & Medicinal Chemistry letters*.