

Atividade Antitumoral de Benzaldeído-tiossemicarbazonas Derivadas do α -(-)-Bisabolol

Alan P. da Silva¹ (PG), Manuele V. Martini¹ (IC), Cleuza C. da Silva¹ (PQ)*, Cecília M. A. de Oliveira² (PQ), João Ernesto de Carvalho³ (PQ), Ana Lúcia T. G. Ruiz³ (PQ).

*e-mail: ccsilva@uem.br.

¹Universidade Estadual de Maringá – Departamento de Química – 87020-900 – Maringá – PR. ²Universidade Federal de Goiás – Instituto de Química – Campus II – 74091-970 – Goiânia – GO. ³Universidade Estadual de Campinas – Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) – 13083-970 – Campinas – SP.

Palavras-chave: α -bisabolol, tiossemicarbazonas, atividade antitumoral.

Introdução

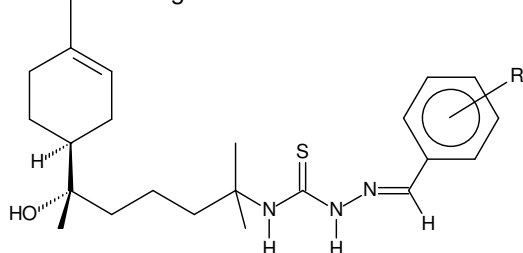
As tiossemicarbazonas são uma classe de compostos sintéticos de grande interesse farmacológico cujas propriedades têm sido amplamente investigadas pela Química Medicinal. Estes compostos são reconhecidamente ativos como antivirais, antitumorais e antiproliferativos^{1,2}. Por outro lado, o álcool sesquiterpênico α -(-)-bisabolol, também conhecido por levomenol, um composto natural atóxico³, utilizado há muitos anos pela indústria farmacêutica e de cosméticos em composições dermatológicas devido a sua propriedade antiinflamatória⁴, também possui propriedades antitumorais comprovadas⁵.

Na busca por novos compostos semi-sintéticos com atividade anticâncer, preparamos uma série de benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do α -(-)-bisabolol, conforme apresentado em trabalho anterior (31^a RASBQ – QO 094), e avaliamos sua atividade antiproliferativa frente a células tumorais de leucemia linfóide (K-562); melanoma (UACC-62); pulmão, tipo não-pequenas células (NCI-460); mama (MCF-7); mama, que expressa o fenótipo de resistência MDR (NCI-ADR); cólon (HT-29); ovário (OVCAR-3); Rim (786-0) e próstata (PCO-3).

pulmão, tipo não-pequenas células (NCI-460); mama (MCF-7); mama, que expressa o fenótipo de resistência MDR (NCI-ADR); cólon (HT-29); ovário (OVCAR-3); Rim (786-0) e próstata (PCO-3). O GI₅₀ (concentração que permite o crescimento de apenas 50% das células) para os compostos foi calculado baseando-se em quatro diferentes concentrações: 0,25; 2,5; 25 e 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Os resultados mostraram que a maioria dos compostos possui considerável atividade antiproliferativa frente às células de leucemia linfóide – linhagem K-562, não apresentando propriedades antiproliferativas contra as demais linhagens de células tumorais testadas. Os valores de GI₅₀ encontrados frente às células de leucemia linfóide (K-562), em $\mu\text{g mL}^{-1}$, para os compostos avaliados e a droga padrão, foram: 0,016 (DR); 0,024 (a); 0,021 (b); 0,028 (c); 0,049 (d); 0,033 (e); 0,028 (f); 0,012 (g); 1,392 (h); 0,070 (i); 0,014 (j); e 0,016 (k). Segundo as normas do NCI^{9,10}, para ser considerado ativo, um composto deve apresentar um GI₅₀ $\leq$ 0,100 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Desta forma, o único composto de toda a série que se mostrou inativo contra as células de leucemia linfóide (K-562) foi h.

Resultados e Discussão

A série de benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do α -(-)-bisabolol (**Figura 1**) foram sintetizadas conforme metodologia descrita na literatura^{6,7,8}.



R = H (a); CH₃ (b); OCH₃ (c); OH (d); N(CH₃)₂ (e); *o*-NO₂ (f); *m*-NO₂ (g); *p*-NO₂ (h); *o*-Cl (i); *m*-Cl (j); e *p*-Cl (k).

Figura 1: Benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do α -(-)-bisabolol

A avaliação da atividade antitumoral foi realizada através do método colorimétrico com sulforrodamina B, de acordo com as normas do National Cancer Institute (NCI), dos Estados Unidos da América, utilizando a doxorubicina (DR) como controle positivo^{9,10}. As células utilizadas foram as de leucemia linfóide (K-562); melanoma (UACC-62);

Conclusões

A avaliação da atividade antitumoral da série de benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do α -(-)-bisabolol, frente às células de leucemia linfóide (K-562); melanoma (UACC-62); pulmão, tipo não-pequenas células (NCI-460); mama (MCF-7); mama, que expressa o fenótipo de resistência MDR (NCI-ADR); cólon (HT-29); ovário (OVCAR-3); Rim (786-0) e próstata (PCO-3); revelou que, com exceção do composto h, toda a série apresenta considerável atividade antiproliferativa contra a linhagem de células tumorais K-562 de leucemia linfóide.

Agradecimentos

UEM – DQI, UFG – IQ, UNICAMP – CPQBA, CNPq, MEC/ SESu.

- ¹Tenório, R.P. et al. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2575.
- ²Tarasconi, P. et al. *Bioorg. & Med. Chem.* **2000**, 88, 157.
- ³Madhavan, B. N. *Int. J. of Toxicology*. **1999**, 18, 33-40 Suppl. 3.
- ⁴Darra, E. et al. *Biochem. and Biophys.* **2008**, 476, 113-123.
- ⁵Cavalleri, E. et al. *Neuro-Oncology*. **2005**, 7 (3), 378-379.
- ⁶Silva, C. C. et al. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6717.
- ⁷Silva, C. C. et al. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 661.
- ⁸Tenório, R.P. et al. *Química Nova*. **2005**, 28, 1030-1037.
- ⁹Monks, A. et al. *J. Nat. Cancer Inst.*, **1991**, 83, 757-766.
- ¹⁰Skeran, P. et al. *J. Nat. Cancer Inst.*, **1990**, 82, 1107-1118.