

Avaliação da atividade citotóxica de bufadienólídeos isolados do veneno do sapo *Rhinella schneideri* e de seus derivados acetilados.

Geraldo Andrade Cunha Filho^{1*} (PG); Bruno C. Cavalcanti² (PG); José R.O. Ferreira² (PG); Inês S. Resck³ (PQ); Manoel O. Moraes² (PQ); Cláudia Pessoa² (PQ); Felipe A. R. Rodrigues² (IC); Maria Lucilia dos Santos¹ (PQ) *gcfilho@unb.br.

¹Laboratório de Isolamento e Transformação de Moléculas Orgânicas, IQ, UnB

²Laboratório de Oncologia Experimental, UFC

³Laboratório de Compostos Orgânicos, IQ, UnB

Palavras-chave: Bufadienólídeos e derivados; atividade citotóxica, *Rhinella schneideri*, fármacos esteroidais.

Introdução

O conteúdo das glândulas cutâneas de sapos bufonídeos tem atraído a atenção de muitos pesquisadores devido à presença de esteróides agliconas do tipo digitálicos, chamados bufadienólídeos (bufogeninas).¹ As propriedades farmacológicas dos bufadienólídeos compreendem as atividades antiangiogênica e apoptótica (antitumorais), antiviral, antibacteriana, antiparasitária, imunossupressora, de controle do humor, inibidora de endometriose e antihipertensiva.

O principal objetivo desse trabalho é avaliar a atividade citotóxica *in vitro* dos mais abundantes bufadienólídeos isolados do veneno das glândulas parotóides do sapo *Rhinella schneideri* bem como de alguns de seus derivados acetilados.

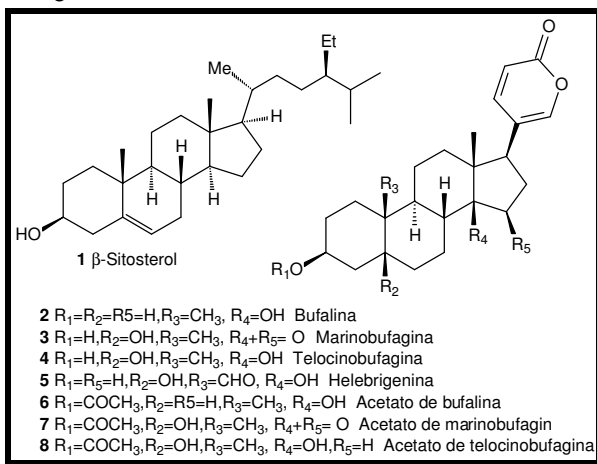


Figura 1. Compostos isolados do veneno de *R. schneideri* e alguns derivados acetilados.

Resultados e Discussão

O isolamento dos bufadienólídeos foi realizado por meio de cromatografia em coluna dry-flash. O veneno das glândulas parotóides de *R. schneideri* foi extraído com acetato de etila: metanol (9:1, v:v), sendo posteriormente eluído em coluna de alumina neutra e gradiente linear dos solventes hexano e acetato de etila. Como resultado, β-sitosterol (**1**) e quatro bufadienólídeos (**2-5**) foram isolados e suas estruturas químicas determinadas por IV, ¹H e ¹³C-RMN.

Derivados 3β-acetilados **6-8** foram produzidos via acetilação dos compostos **2-4** com anidrido acético em piridina, à temperatura ambiente, por 24 horas. A atividade citotóxica dos compostos foi avaliada pelo método colorimétrico do MTT contra as linhagens de células tumorais humanas (melanoma MDA-MB-435, cólon HCT-8, leucemia HL60 e sistema nervoso SF295), após 72 h de exposição. Observou-se que os compostos **1, 2, 4, 5** e os derivados **7** e **8** apresentaram expressiva atividade citotóxica em relação aos outros compostos.

Tabela 1. Atividade citotóxica dos bufadienólídeos e seus derivados.

Compostos	Linhagens - IC ₅₀ (μg.mL ⁻¹)			
	HL60	HCT8	HL60	MDA-MB435
1	0,004	-	0,003	0,008
2	0,001	0,002	0,001	0,005
3	0,68	0,43	0,42	1,41
4	0,023	0,026	0,013	0,046
5	0,020	0,011	0,011	0,066
6	>25	>25	>25	>25
7	0,10	0,07	0,05	0,38
8	0,039	0,043	0,026	0,082

Conclusões

Os bufadienólídeos isolados do veneno de exibiram elevada atividade citotóxica fazendo deles excelentes candidatos para o desenvolvimento de *R. schneideri* drogas antitumorais. Como uma perspectiva para trabalhos futuros, novos compostos estão sendo isolados do veneno do animal em estudo e outros derivados serão sintetizados a fim de se aumentar a seletividade para a atividade citotóxica em relação à conhecida atividade cardiotóxica dessa classe de compostos.

Agradecimentos

Suporte financeiro: UnB, CNPq, CAPES, FINEP (CT-INFRA 970/01).

¹ Steyn, P. S.; Heerden, F.V. *Nat. Prod. Rep.*, **1998**, *15*, 397.

² Mosman, T. *J. Immunol. Methods*, **1983**, *65*, 55.

³ Pettit, G. R.; Kamano, Y. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3003.