

Avaliação da atividade inibitória da Na⁺/K⁺-ATPase de bufadienolídeos isolados do veneno do sapo *Rhinella schneideri* (Anura, Bufonidae).

Geraldino Andrade Cunha Filho^{1*} (PG); Luis Eduardo M. Quintas² (PQ); François Noël² (PQ); Natália A. Touza² (IC); Luciana S. do Amaral² (IC); Elisabeth F. Schwartz³ (PQ); Inês S. Resck⁴ (PQ); Maria Lucília dos Santos¹ (PQ); *gcfilho@unb.br.

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

²Laboratório de Farmacologia Bioquímica e Molecular, ICB, CCS, UFRJ

³Laboratório de Toxinologia, CFS, IB, UnB

⁴Laboratório de Compostos Orgânicos, IQ, UnB

Palavras-chave: Bufadienolídeos; Na⁺/K⁺-ATPase, *Rhinella schneideri*, esteróides cardiotônicos.

Introdução

Anfíbios possuem uma extraordinária capacidade de produzir substâncias farmacologicamente ativas com potencial terapêutico. Bufonídeos são os principais produtores de esteróides cardiotônicos semelhantes aos glicosídeos digitálicos. Essas substâncias são caracterizadas pela inibição da Na⁺/K⁺-ATPase, enzima importante no estabelecimento da homeostasia celular de mamíferos, invertebrados e protozoários.¹

As propriedades farmacológicas dos bufadienolídeos, no que se refere ao bloqueio da Na⁺/K⁺-ATPase, compreendem as atividades anti-angiogênica e apoptótica (antitumorais), imunossupressória, de controle do humor, inibidora de endometriose e anti-hipertensiva.²

O principal objetivo desse trabalho é registrar a atividade inibitória de bufadienolídeos isolados do veneno das glândulas parótóide do sapo *Rhinella schneideri* sobre a enzima Na⁺/K⁺-ATPase.

Resultados e Discussão

O veneno das glândulas parótóides de *R. schneideri*, extraído com acetato de etila: metanol (9:1, v:v), foi eluído em coluna de alumina neutra por meio da técnica "dry-flash", e um gradiente linear dos solventes hexano e acetato de etila. As estruturas químicas dos compostos isolados **1-3** (Figura 1) foram determinadas por IV, ¹H e ¹³C-RMN.

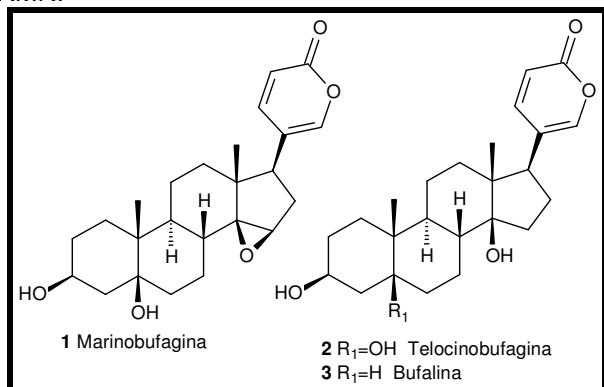


Figura 1. Compostos isolados do veneno de *Rhinella schneideri*.

Os compostos foram submetidos à avaliação farmacológica em preparação purificada de hemisférios cerebrais (HC) de rato, de acordo com Noël e Goldfraind (1984),³ utilizando como controle positivo a ouabaína. Os resultados apresentados na Tabela 1 indicaram que a bufalina e a telocinobufagina são mais potentes para inibir a enzima Na⁺/K⁺-ATPase do que a marinobufagina. Esses dados sugerem que pequenas alterações estruturais podem se converter em grandes mudanças na potência inibitória dos bufadienolídeos sobre a Na⁺/K⁺-ATPase de roedores.

Tabela 1. Atividade inibitória de Na⁺/K⁺-ATPase.

Compostos	CI ₅₀ (nM)
1	847 ± 106
2	37 ± 6
3	56 ± 10
Ouabaína	89 ± 7

Conclusões

Os bufadienolídeos isolados do veneno do sapo *Rhinella schneideri* exibiram expressiva atividade inibitória da enzima Na⁺/K⁺-ATPase. Como uma perspectiva para trabalhos futuros, novos bufadienolídeos e derivados serão avaliados quanto à atividade inibitória da enzima Na⁺/K⁺-ATPase de hemisfério cerebral e de rins de rato, a fim de se avaliar a seletividade desses compostos e estabelecer uma relação estrutura-atividade.

Agradecimentos

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

¹ Blanco, G.; Mercer, R.W. *Am. J. Physiol.*, **1998**, 275: F633–F650.

² Lee, D. Y.; Yasuda, M.; Yamamoto, T.; Yoshida, T.; Kuroiwa, Y. *Life Sciences*, **1997**, 60, 127; Nasu, K.; Nishida, M.; Ueda, T.; Takai, N.; Bing, S.; Narahara, H.; Miyakawa, I. *Mol. Human Rep.*, **2005**, 11, 817; Kamano, Y.; Yamashita, A.; Nogawa, T.; Morita, H.; T. K.; Itokawa, H.; Segawa, T.; Yukita, A.; Saito, K.; Katsuyama, M.; Pettit G.R. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 5440; Bagrov, A. Y.; Bagrov, Y. Y.; Fedovora O. V.; Khashkin, V. A.; Patkina, N. A.; Zvartau, E. E. *Eur. Neuropsychopharm.*, **2004**, 12, 1.

³ Noël, F.; Godfrain, T. *Biochem. Pharmacol.*, **1984**, 33, 47.