

Avaliação da atividade antineoplásica e do efeito citotóxico em células mononucleares do sangue periférico de derivados de D-glicose

Gleydson Daniel Pinto¹ (PG)*, Rosemeire Brondi Alves² (PQ), Elaine Maria de Souza Fagundes³ (PQ), Ricardo José Alves¹ (PQ), Maria Auxiliadora Fontes Prado¹ (PQ)

* gleydsonpinto@yahoo.com.br

¹ Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, ² Departamento Química, Instituto de Ciências Exatas, ³ Departamento de Fisiologia e Bioquímica, Instituto de Ciências Biológicas
UFMG - Avenida Antônio Carlos 6.627, Campus Pampulha, CEP: 31.270-901, Belo Horizonte/MG – Brasil.

Palavras Chave: antineoplásicos, iodo- benzamidas, benzamida, composto bifênico.

Introdução

As macrolactamas constituem uma classe de substâncias de grande importância farmacêutica, por apresentarem diversos representantes com marcante atividade biológica. Dentre as inúmeras propriedades terapêutica que esses compostos possuem, destaca-se a poderosa atividade antineoplásica exibida por alguns desses compostos, tais como a vicenistatina, o tacrolimus e o pimecrolimus.

Considerando o potencial bioativo das macrolactamas, somado ao fato de que tanto os intermediários sintéticos dessas moléculas, como elas próprias apresentam muitas das características estruturais presentes na maioria dos fármacos em desenvolvimento, como definido por Carey e colaboradores¹, torna-se importante a avaliação da atividade biológica desses compostos.

Resultados e Discussão

Duas iodobenzamidas isoméricas (*orto* **1** e *meta* **2**) foram sintetizadas utilizando reações clássicas da química de carboidratos. Em seguida, essas substâncias foram submetidas à reação de ciclização radicalar mediada por Bu_3SnH , objetivando a obtenção de benzomacrolactamas. Em todas as condições testadas não foi possível obter produtos de ciclização. Foram obtidos o produto de hidrogenólise (**3**) ou o produto bifênico (**4**), dependendo das condições empregadas.

As substâncias **2**, **3** e **4** foram selecionadas pelo National Cancer Institute (USA) para avaliação de atividade antineoplásica. No teste preliminar foi avaliado o percentual de inibição do crescimento de 60 linhagens de células tumorais (nove diferentes tipos de câncer) provocado pelas substâncias testadas em uma concentração de $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.

Dos três produtos, apenas a *meta*-iodobenzamida **2** inibiu de forma significativa (> 60 %) o crescimento de 32 das 60 linhagens de células tumorais testadas e foi selecionada para a segunda etapa de teste, no qual cinco diferentes

concentrações de **3** (1×10^{-5} a $1 \times 10^{-9} \text{ mol L}^{-1}$) foram empregadas com o objetivo de obter uma curva dose-resposta. Nessa etapa de teste a *meta*-iodobenzamida **2** não apresentou resultados definidos pelo NCI como satisfatórios para o prosseguimento dos ensaios.

O efeito citotóxico em linfócitos do sangue periférico também foi avaliado para **2**, **3** e **4** utilizando o método do MTT² com modificações. Todos os compostos apresentaram-se citotóxicos em pelo menos uma das concentrações empregadas (5×10^{-5} a $5 \times 10^{-11} \text{ mol L}^{-1}$).

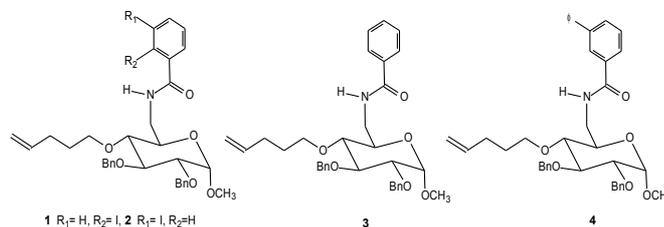


Figura 1. Derivados de D-glicose que tiveram a atividade antineoplásica e o efeito citotóxico avaliados.

Conclusões

Os resultados apresentados no teste de avaliação da atividade antineoplásica demonstram a importância da presença do átomo de iodo em *meta* para esses derivados exibirem esse tipo de atividade biológica. Todas as substâncias apresentaram citotoxicidade contra células mononucleares do sangue periférico, o que indica que o efeito citotóxico da *meta*-iodobenzamida **2**, não é seletivo para células tumorais.

Agradecimentos

Ao CNPq pelas bolsas concedidas.

Carey, J. S. et al. *Org. & Biomolec. Chem.* **2006**, *4*, 2337.

³ Mosmann, T. J. *Immunol. Met.* **1983**, *65*, 55.