

Avaliação da citotoxicidade de (R)- e (S)-goniotalamina

Débora B. Vendramini Costa (PG)^{1,2,3*}, Cilene Marquissolo (PG)², Ana Lúcia T.G. Ruiz (PQ)³, Ronaldo A. Pilli (PQ)², João Ernesto de Carvalho (PQ)³. debora_vendramini@hotmail.com

- 1- Pós-graduação em Biologia Celular e Estrutural, Instituto de Biologia – UNICAMP, Cp 6109 Campinas, SP.
- 2- Instituto de Química – UNICAMP, Cp 6154 - 13083-970 Campinas, SP.
- 3- Divisão de Farmacologia e Toxicologia, CPQBA, UNICAMP. Cp 6171 - 13081-970, Paulínia, SP, Brasil.

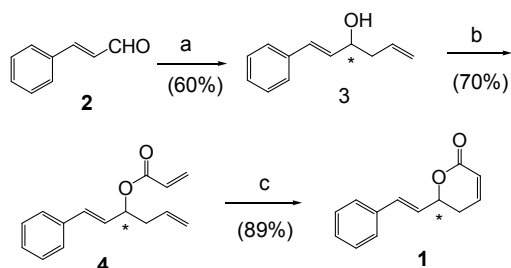
Palavras Chave: goniotalamina, síntese assimétrica, atividade antiproliferativa, inibição total de crescimento.

Introdução

Cerca de 60% dos quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer provêm de fontes naturais, como plantas, microorganismos e organismos marinhos¹. A (R)-goniotalamina (**1**) pertence à classe das estiril-lactonas, metabólitos secundários isolados de plantas do gênero *Goniothalamus*, e apresenta pronunciada atividade antiproliferativa, antimicrobiana, dentre outras². Este estudo teve por objetivo avaliar a ação citostática *in vitro* da (R)- e (S)-goniotalamina (**1**) em células tumorais humanas e em duas linhagens de células normais (células de pulmão e rim), determinando a concentração que provoca inibição total de crescimento (TGI).

Resultados e Discussão

A goniotalamina (**1**) foi obtida, nas suas duas formas enantioméricas, com 37% de rendimento global, em três etapas a partir do *trans*-cinamaldeído (**2**). (R)- e (S)-**1** foram obtidas a partir da alilação catalítica assimétrica nas condições de Keck, seguida de acilação e metátese de olefinas para fechamento de anel, utilizando o catalisador de Grubbs de 1ª geração (esquema 1).



Esquema 1: A) (R)- ou (S)-BINOL (10mol%), Ti(OiPr)₄, aliltributilestanana, CH₂Cl₂, PM 4Å, -20 °C, 60h. B) Cloreto de acrilóila, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C. C) catalisador de Grubbs (10 mol%), CH₂Cl₂.

A atividade antiproliferativa foi avaliada em painel de oito linhagens de células tumorais humanas e em duas linhagens de células normais, nas concentrações de 0,25; 2,5; 25 e 250 µg/mL, utilizando-se doxorrubicina como controle positivo. Após 48h de tratamento, a atividade foi determinada através do método da sulforrodamina B e, a partir das curvas concentração-efeito, foi calculada a

concentração necessária para inibir totalmente o crescimento celular (TGI)³ (tabela 1).

(R)- e (S)-**1** produziram efeito antiproliferativo promissor, com seletividade de (R)-**1** para as linhagens MCF-7 (TGI = 0,5 µg/mL), PC-3 (TGI = 0,8 µg/mL) e NCI-ADR/RES (TGI = 0,8 µg/mL) e de (S)-**1** para NCI-ADR/RES (TGI = 0,25 µg/mL) e MCF-7 (TGI = 2,2 µg/mL). Para as linhagens de células normais (V-79 e MDCK) os valores de TGI foram superiores, sugerindo menor toxicidade (Tabela 1).

Tabela 1: Valores de TGI das amostras frente às linhagens tumorais humanas, em µg/mL.

	(R) GTN	(S) GTN
UACC-62 (melanoma)	1,6	4,8
MCF-7 (mama)	0,5	2,2
NCI-ADR/RES (ovário*)	0,8	0,25
786-0 (rim)	2,8	4,3
NCI-H460 (pulmão)	1,4	5,1
PC-3 (próstata)	0,8	3,7
OVCAR-03 (ovário)	1,1	2,9
HT-29 (colon)	2,3	7,0
V79 (pulmão, hamster)	2,6	6,7
MDCK (rim, cachorro)	2,3	4,5

* linhagem com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos.

Conclusões

A estiril-lactona (R)-goniotalamina e seu enantiômero apresentam interessante atividade antiproliferativa *in vitro*, aparentemente com menor toxicidade para linhagens normais, de acordo com os testes de toxicidade aguda realizados anteriormente. Portanto, essas moléculas são potenciais para testes *in vivo*. O desenvolvimento de análogos poderá aperfeiçoar suas propriedades físico-químicas, potencializando assim tal atividade.

Agradecimentos

Fapesp e CNPq pelo suporte financeiro.

¹Mann, J. *Nat Rev Cancer* 2, **2002**, 143.

² de Fátima, A *et al. Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 622.

³ Shoemaker, R.H. *Nat Rev Cancer* 6, **2006**, 813.