

Inibição da Topoisomerase II- α humana por flavonoides prenilados derivados de retusin

Antônio Cláudio da Silva Lins¹ (PG) Celso Amorim Camara² (PQ), Rodrigo Molina Martins (PG)¹, José Maria Barbosa-Filho¹ (PQ), Creusoni Figueredo dos Santos³ (PQ). Tania Maria Sarmento Silva² (PQ). sarmentosilva@dq.ufrpe.br

1 - Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, UFPB, Caixa Postal 5009, CEP 58051-970, João Pessoa, Paraíba; 2- Departamento de Química-Universidade Federal Rural de Pernambuco; 3 - Departamento de Biologia Molecular/ LEBIM / Universidade Federal da Paraíba

Palavras Chave: Flavonoides prenilados, retusin, DNA-topoisomerase

Introdução

A enzima DNA topoisomerase II- α (Topo II) é essencial para divisão e proliferação celular¹. Tumores com alta proliferação celular expressam esta enzima de 25-300 vezes mais que em células normais, sugerindo que a topoisomerase II é um bom alvo para a descoberta de novas drogas com ação anticâncer². Muitos flavonóides apresentam inibição sobre o poder catalítico das topoisomerasas I e II, geralmente este efeito está associado aos grupos substituintes e a posição da substituição³. O flavonóide retusin é um produto natural isolado de *S. paludosum*³ com atividade sobre a Topo II. O objetivo do trabalho foi testar onze novos derivados prenilados⁴ deste flavonóide sobre a topo II- α e verificar se existe alguma relação entre o padrão de substituição e a atividade.

Resultados e Discussão

Os derivados dos flavonóides (1-11) foram obtidos a partir da retusin como descrito anteriormente⁴. A avaliação da inibição da atividade da DNA-topoisomerase foi realizada através do ensaio de relaxamento do DNA pBR322. O experimento foi realizado com duas unidades de topoisomerase II- α , para 0,152 μ g de Plasmídeo pBR322 (INVITROGEN), por incubação (37°C/40 min.) em tampão tris, 15,0 mM, pH=7,1, em concentrações de 100 e 200 μ M. Logo após, a solução final da reação (10 μ L), foi aplicada em gel de agarose (1%). Após a corrida da eletroforese, a revelação foi realizada utilizando-se brometo de etídio (5mg/mL) por 30 minutos e, em seguida o gel foi lavado com H₂O, levado ao transiluminador e fotografado. O controle positivo utilizado foi a etoposida (100 μ M). Todos os flavonóides inibiram a enzima topoisomerase II- α nas concentrações de 100 e 200 μ M, exceto o **9** que inibiu apenas na concentração de 100 μ M.

Conclusões

Todos os compostos, exceto o **9** que inibiu somente a 200 μ M, foram capazes de inibir a ação da enzima DNA-topoisomerase II- α , nas concentrações de 100 e de 200 μ M sendo, portanto, resultados bastante promissores para posteriores estudos terapêuticos.

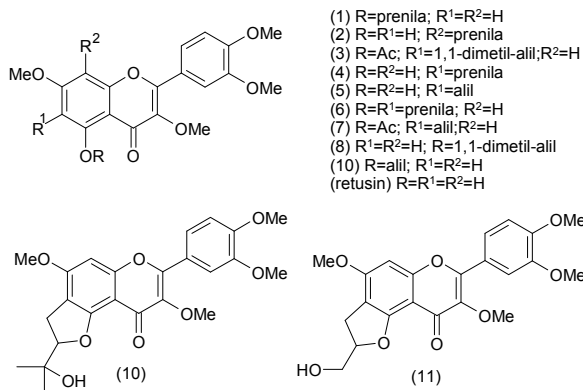


Figura 1. Flavonoides derivados da retusin

Agradecimentos

FAPESQ/CNPQ, CAPES e PIBIC.

¹ Heck, M. M.; Earnshaw, W. C. *J. Cell Biol.* **1986**, *103*, 2569.

² Nijveldt, R. J.; Nood, E. V.; Hoorn, D. E. C. V.; Boelens, P. G.; Norren, K. V.; Leeuwen, P. A. M. V. *AJCN.* **2001**, *74*, 418.

³ Constantinou, A.; Mehta, R.; Runyan, C. *J. Nat. Prod.*, **1995**, *58*, 217.

⁴ Martins, R. M.; Silva, T. M. S.; Camara, C. A. 29^a RASBQ, 2006, Águas de Lindóia-São Paulo, QO226.

⁵ Silva, T. M. S.; Nascimento, R. J. B.; Camara, C. A.; Agra, M. F.; Braz-Filho, R.; Carvalho, M. G. *Biochem. Syst. Ecol.* **2004**, *32*, 513.