

2-acetilpiridina tiossemicarbazonas: atividade citotóxica em doses nanomolares contra glioblastoma

Josane A. Lessa¹ (PG), Isolda C. Mendes¹ (PQ), Marcella A. Soares² (PG), Paulo Roberto O. da Silva² (PG), Raquel G. dos Santos² (PQ), Carlos Basilio Pinheiro³ (PQ), Nivaldo L. Speziali³ (PQ), Heloisa Beraldo^{1*} (PQ) hberaldo@ufmg.br

¹ Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil

² Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, CDTN, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil

³ Departamento de Física, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil

Palavras Chave: 2-Acetilpiridina tiossemicarbazonas, Glioblastoma, Citotoxicidade

Introdução

Tiossemicarbazonas são compostos com ampla faixa de aplicações farmacológicas¹. A atividade antitumoral é conferida principalmente aos compostos $\alpha(N)$ -heterocíclicos, os quais inibem a enzima ribonucleosídeo difosfato redutase (RDR), envolvida na síntese de ADN¹.

Neste trabalho foram sintetizados *N*(4)-fenil 2-acetilpiridina tiossemicarbazona (H2Ac4Ph) e seus derivados *N*(4)-*orto*-toluil (H2Ac4oT), *N*(4)-*meta*-toluil (H2Ac4mT) e *N*(4)-*para*-toluil (H2Ac4pT), bem como *N*(4)-*orto*-clorofenil (H2Ac4oClPh), *N*(4)-*meta*-clorofenil (H2Ac4mClPh) e *N*(4)-*para*-clorofenil (H2Ac4pClPh). Foi avaliada a atividade citotóxica das tiossemicarbazonas frente a células de glioblastoma RT2 (que expressam a proteína pró-apoptótica p53) e T98 (que expressam proteína p53 mutante).

Resultados e Discussão

As tiossemicarbazonas foram sintetizadas conforme procedimento descrito anteriormente² e caracterizadas através de microanálises e de seus espectros de RMN. As estruturas cristalográficas de H2Ac4oT, H2Ac4oClPh, H2Ac4mClPh e H2Ac4pClPh, revelam que as tiossemicarbazonas adotam a conformação *EE* no sólido (Figura 1). Os compostos apresentaram alta citotoxicidade contra células de glioblastoma RT2, com valores de IC₅₀ na faixa de 40-1,4 η M, e contra células de glioblastoma T98, com valores de IC₅₀ na faixa de 90-1,0 η M. A atividade citotóxica da cisplatina foi cerca de 1000 vezes menor (IC₅₀ = 5-17 μ M nas duas linhagens celulares) (Tabela 1). O composto mais ativo foi H2Ac4oClPh, enquanto que as *N*(4)-tolil tiossemicarbazonas foram as menos ativas. Mudanças morfológicas típicas de apoptose, bem como fragmentação do ADN são observadas quando as células são expostas às tiossemicarbazonas. Os compostos estudados apresentaram atividade hemolítica somente com altos valores de IC₅₀, indicando um bom índice terapêutico.

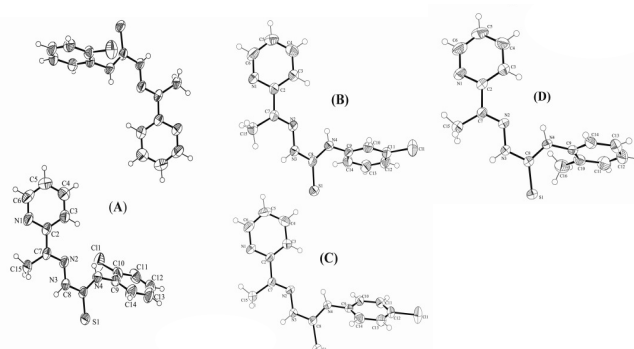


Figura 1. Diagramas ORTEP de H2Ac4oClPh (A), (duas moléculas por unidade assimétrica) H2Ac4mClPh (B), H2Ac4pClPh (C) e H2Ac4oT (D).

Tabela 1. Efeito citotóxico frente a células de glioblastoma e atividade hemolítica das tiossemicarbazonas

Composto	IC ₅₀ (η mol L ⁻¹)		Atividade hemolítica (molL ⁻¹)
	T98	RT2	
H2Ac4Ph	6,8 $\pm$ 0,8	1,4 $\pm$ 0,8	> 10 ⁻³
H2Ac4oClPh	1 $\pm$ 1	1,4 $\pm$ 0,3	> 10 ⁻³
H2Ac4mClPh	1,0 $\pm$ 0,4	9 $\pm$ 3	> 10 ⁻³
H2Ac4pClPh	5,9 $\pm$ 0,8	3,7 $\pm$ 0,2	> 10 ⁻³
H2Ac4oT	34 $\pm$ 3	14 $\pm$ 7	> 10 ⁻³
H2Ac4mT	50 $\pm$ 18	24 $\pm$ 12	> 10 ⁻³
H2Ac4pT	37 $\pm$ 3	17 $\pm$ 11	> 10 ⁻³
Cisplatina	5000	17000	> 10 ⁻³

Conclusões

A atividade citotóxica das tiossemicarbazonas frente a células que expressam a proteína p53 e p53 mutante indica que estas atuam através de mecanismos apoptóticos dependentes e não dependentes de p53. Assim, os compostos estudados podem recrutar mais de um caminho para ativar a morte celular, o que os torna interessantes candidatos a fármacos para a terapia de tumores cerebrais.

Agradecimentos

CNPq, UFMG, IM-INOVAR, FAPEMIG

¹ Beraldo, H., Gambino, D. *Mini Rev. Med. Chem.*, **2004**, 4, 159.

² Graminha, A. E.; Batista, A. A.; Ellena, J.; Castellano, E. E.; Teixeira, L. R.; Mendes, I. C.; Beraldo, H. *J. Molec. Struct.*, **2008**, 875, 219.