

Estudo de chalconas derivadas do ácido gálico trimetilado, análogas à colchicina, sobre linfócitos REH e JURKAT.

Alessandra Mascarello (PG)^{1*}, Marlon N. S. Cordeiro (IC)¹, Rafael R. Canevarolo (PG)², Carolina Souza (PG)², Louise Domeneghini Chiaradia (PG)¹, Andres J. Yunes (PQ)², Rosendo Augusto Yunes (PQ)¹, Ricardo José Nunes (PQ)¹.

*alekimica@yahoo.com.br

¹ Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900, Florianópolis-SC;

² Centro Infantil Boldrini, 13083-210, Campinas-SP.

Palavras Chave: leucemia, estrutura-atividade, chalconas.

Introdução

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma doença caracterizada pela proliferação descontrolada de células progenitoras linfóides imaturas na medula óssea.¹ Muitas chalconas têm sido identificadas como compostos antitumorais e antileucêmicos.² Pretendemos identificar moléculas que apresentem atividade citotóxica, especialmente chalconas 3',4',5'-trimetoxiladas, que apresentam semelhança estrutural com a colchicina e com as combretastatinas, conhecidas por inibirem a polimerização da tubulina, impedindo a proliferação de células cancerosas.³

O objetivo deste trabalho é a avaliação de uma série de chalconas derivadas do ácido gálico trimetilado frente as linhagens de células leucêmicas humanas REH e JURKAT.

Resultados e Discussão

A 3,4,5-trimetoxiacetofenona foi obtida a partir do ácido gálico conforme procedimento descrito na literatura.⁴ Foram obtidas 18 chalconas pela reação entre diferentes benzaldeídos e a 3,4,5-trimetoxiacetofenona, em meio básico (Figura 1). Todas as estruturas foram caracterizadas por IV, RMN de ¹H e de ¹³C.

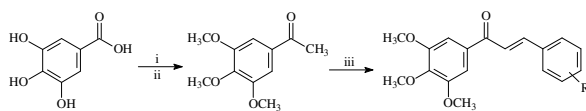


Figura 1. Síntese da 3,4,5-trimetoxiacetofenona e das chalconas. i) KOH 20%, (CH₃)₂SO₄, refluxo, 3 h; ii) CH₃I, Mg, THF, 20 min t.a., refluxo por 1 h; iii) KOH, MeOH, t.a., 24 h.

Dentre os compostos testados nas células REH e JURKAT, **M11** apresentou o melhor resultado frente à sobrevivência dos linfócitos, com valores comparáveis aos da colchicina (Tabela 1).

Experimentos anteriores destes compostos em células da linhagem L1210 (leucemia linfoblástica aguda murina)⁵ mostraram que **M11** também foi o composto mais ativo, com IC₅₀ de 30μM, demonstrando assim a que o padrão estrutural desta chalcona parece ser um fator determinante para as leucemias linfóides.

Tabela 1. % de sobrevivência de linfócitos (REH e Jurkat) das 3,4,5-trimetoxichalconas, na concentração de 1μM.

Composto	REH	JURKAT
M05	107%	82%
M06	96%	93%
M07	100%	96%
M08	66%	58%
M09	103%	95%
M10	96%	93%
M11	28%	18%
M12	99%	80%
M13	106%	81%
M15	66%	81%
M18	96%	100%
M20	85%	100%
M24	99%	107%
M25	97%	105%
M26	91%	92%
M30	95%	93%
M32	104%	94%
M33	98%	85%
Colchicina	32%	19%

Tabela 2. IC₅₀ da (2E)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (**M11**) em REH e Jurkat.

M11	REH	JURKAT	L1210 ⁵
	0,99	1,02	30,0

Conclusões

A chalcona **M11** apresentou excelente resultado, com IC₅₀ de 0,99μM e 1,02μM para linfócitos REH e JURKAT, respectivamente. Testes posteriores para determinação do mecanismo de ação deste composto estão sendo realizados através de ensaios de microarranjos de DNA.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, DQ-UFSC, UNICAMP.

¹ Plasschaert, S. L.; et al. *Cancer Treat Rev*, **2004**, 30(1), 37.

² Ducki, S.; et al. *Bioorg Med Chem Lett*, **1998**, 8, 1051. Bhat, B. A.; et al. *Bioorg Med Chem*, **2005**, 15, 3177.

³ LeBlanc, R.; et al. *Bioorg Med Chem*, **2005**, 13, 6025. Lawrence, N. J.; McGrown, A. T. *Curr Pharm Design*, **2005**, 11, 1679.

⁴ Saxena, H. O.; et al. *Bioorg Med Chem*, **2008**, 18, 3914.

⁵ Cordeiro, M. N. S.; et al. *XVII SBQ Sul*, **2009**, QO612.