

Efeitos de uma nova série de chalconas baseadas no inibidor seletivo da PI3-quinase, AS605240, sobre a proliferação de linhagens de carcinoma oral de células escamosas

Alessandra Mascarello (PG)^{1*}, Tânia Regina Mielcke (IC)², Paulo Cesar Leal (PG)¹, Fernanda Bueno Morrone (PQ)³, João Batista Calixto (PQ)³, Ricardo José Nunes (PQ)¹, Rosendo Augusto Yunes (PQ)¹, Maria Martha Campos (PQ)².

*alekimica@yahoo.com.br

¹Depto de Química, ²Depto de Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC;

³Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS.

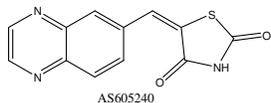
Palavras Chave: quinoxalina, carcinoma oral, estrutura-atividade.

Introdução

Câncer de boca é uma denominação usada para diferentes tumores e também para várias localizações primárias de um tumor, tanto em cavidade oral, como orofaringe. Dentro deste grupo, o carcinoma de células escamosas é o tipo mais comum e representa mais de 90% dos casos¹

As chalconas são compostos precursores da via de biossíntese dos flavonóides, caracterizados por possuírem diversas atividades biológicas e farmacológicas. Seu potencial antitumoral está relacionado com sua capacidade de reduzir a proliferação celular por meio do bloqueio do ciclo celular, inibir a polimerização da tubulina, induzir apoptose, além de inibir a angiogênese.²

Desta forma, o presente estudo teve por objetivo avaliar o efeito antiproliferativo, em linhagens de carcinoma oral de células escamosas, de uma série de chalconas baseadas na estrutura do inibidor AS605240 [5-(6-quinoxalinilmetilene)-2,4-tiazolidinediona] da PI3-K (fosfatidilinositol-3-quinase)³, que faz parte da via de sinalização envolvida com o bloqueio do crescimento e indução de apoptose de células tumorais.



Resultados e Discussão

Foram sintetizados 8 compostos (7 inéditos) a partir da reação de condensação aldólica entre o aldeído quinoxalínico e diferentes acetofenonas, em meio básico (KOH 50%), utilizando metanol como solvente, sob agitação magnética por 24 horas à temperatura ambiente.

O efeito das chalconas sobre a proliferação celular foi avaliado através do ensaio de MTT. A absorbância foi determinada em leitor de placas em 595 nm, através do tratamento das células da linhagem SCC-158 com os compostos nas concentrações de 0.1 – 10 µg/ml, por um período de 48h.

Todas as chalconas provocaram uma inibição da viabilidade celular. No entanto, as chalconas N2, N9, N10, N12 apresentaram um potencial inibitório mais acentuado, apresentando uma I_{max} de 55±12 a

60±5%. A inibição máxima destas quatro chalconas foi superior àquela observada para o quimioterápico de referência, a cisplatina (I_{max}=35%). As IC₅₀ variaram entre 2,66 (2,09 – 3,38) e 9,19 (8,93 – 9,48) µg/mL (Tabela 1).

Tabela 1. I_{max} e IC₅₀ das chalconas nas células de carcinoma oral SCC158, após 48h de tratamento.

| Composto | R | IC ₅₀ ± erro (µM) | I _{max} (%) |
|------------|----------------------|------------------------------|----------------------|
| N2* | 4-OCH ₃ | 15,2 ± 0,4 | 56 ± 7 |
| N3* | -OCH ₂ O- | 27,6 ± 0,8 | <35 |
| N4* | 4-Br | 27,1 ± 0,3 | <35 |
| N5 | H | 17,8 ± 1,7 | <35 |
| N6* | 2-OH | 22,4 ± 0,6 | <35 |
| N9* | 2,5-OCH ₃ | 8,1 ± 0,7 | 60 ± 5 |
| N10* | 3,4-OCH ₃ | 12,9 ± 0,8 | 58 ± 5 |
| N12* | 2,4-OCH ₃ | 14,3 ± 0,6 | 55 ± 12 |
| Cisplatina | | | 35% |

* estruturas inéditas.

Ao analisar a estrutura química destes compostos, foi possível observar que a presença do(s) radical(s) metoxila parece ser essencial para a atividade, produzindo um efeito marcante sobre a proliferação e viabilidade celular.

Além disso, a relação estrutural, referente ao grupo quinoxalinil, entre a série de chalconas testadas e o inibidor AS605240, parece ser um indicativo bastante importante para a atividade, sugerindo uma possível ação na via da PI3-K.

Conclusões

A maioria dos compostos testados apresentou um potencial inibitório marcante, porém as chalconas N2, N9, N10 e N12, com substituinte(s) metoxila, apresentaram maior ação sobre a proliferação e a viabilidade das células sobre as linhagens testadas, justificando a continuidade deste estudo, para determinação do mecanismo de ação através da via de sinalização sugerida.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, UFSC, PUC-RS.

¹Brinkman e Wong, *Curr Opin Oncol* 2006;18:228–233.

²Hsu et al., 2006; Nishimura et al., 2007; Shen et al., 2007; Nishimura et al., 2007; Boumendjel et al., 2008; Mojzis et al., 2008.

³Camps et al, *Nat Med* 2005, 11, 936.